

# **Neue Methoden der Ketonsynthese**

## **Dissertation**



Betreuer Prof. Dr. L. Gooßen

2012

Genehmigt vom Fachbereich Chemie der Technischen Universität Kaiserslautern

zur Verleihung des Akademischen Grades „Doktor der Naturwissenschaften“

D 386

Vorgelegt von

Dipl. Chem. Christoph Oppel



Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 2006 bis August 2012 in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Lukas J. Gooßen an der Technischen Universität Kaiserslautern angefertigt.

#### Prüfungskommission

Vorsitzender	Prof. Dr. S. Kubik
1. Gutachter	Prof. Dr. L. J. Gooßen
2. Gutachter	Prof. Dr. W. R. Thiel

Tag der mündlichen Prüfung: .....

Herrn Prof. Dr. Lukas J. Gooßen danke ich für die Betreuung während der Durchführung der Arbeiten in Rahmen dieser Dissertation. Dr. Käthe Gooßen, Dr. Matthias Arndt und Andreas Fromm danke ich für das Korrekturlesen dieser Arbeit. Des Weiteren danke ich Patrizia Mamone und Dr. Felix Rudolphi für die Zusammenarbeit bei den Forschungsprojekten.

Herrn Prof. Dr. Werner Thiel danke ich für das Verfassen des Zweitgutachtens. Herrn Prof. Dr. Stefan Kubik danke ich für die Übernahme des Prüfungsvorsitzes.

Dem gesamten Arbeitskreis Gooßen danke ich für die Zusammenarbeit. Den Mitarbeitern der Analytikabteilungen danke ich für das Messen der entsprechenden Spektren und Analysen.

Arnold Mengelkoch, Dr. Henning Buse, Dr. Dirk Neumann und Dr. Stefan Mix danke ich für motivierende Gespräche während der nicht immer einfachen Phasen während des Erstellens dieser Arbeit.

#### Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit eigenständig verfasst und keine als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet, sowie Literaturzitate kenntlich gemacht habe.

Ich erkläre hiermit außerdem, dass diese Arbeit weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits in einem anderen Prüfungsverfahren vorgelegen hat.

Kaiserslautern, den

(Christoph Oppel)





<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>4</b>
1.1	Ketone .....	4
1.2	Ketonsynthesen .....	9
1.2.1	Hydrolysen .....	10
1.2.2	Additionen .....	13
1.2.3	Oxidationen .....	15
1.2.4	Substitutionen .....	17
1.2.5	Kreuzkupplungen .....	25
1.2.6	Decarboxylierende Ketonisierung .....	39
1.2.7	Bimetallisch katalysierte Kreuzkupplungen .....	42
1.2.8	Optimierung von Reaktionen und Entwicklung neuer Reaktionen .....	46
<b>2</b>	<b>Zielsetzung .....</b>	<b>49</b>
<b>3</b>	<b>Ergebnisse und Diskussion .....</b>	<b>51</b>
3.1	Kreuzkupplungen von Heteroarylcarbonsäuren .....	51
3.1.1	Hintergründe .....	51
3.1.2	Darstellung der Benzoessäureaktivester .....	54
3.1.3	Test der neuen Derivate in der Katalyse .....	56
3.1.4	Darstellung neuer Katalysatoren .....	58
3.1.5	Katalysatortests der NHC-Komplexe .....	61
3.1.6	Synthese der Nicotinsäureaktivester .....	63
3.1.7	Versuche zur Kupplung der Nicotinsäureaktivester .....	64
3.1.8	Zusammenfassung / Ausblick .....	64
3.2	Decarboxylierende Kreuzkupplung von Ketocarboxylaten .....	65
3.2.1	Stand der Technik .....	65
3.2.2	Identifizierung eines geeigneten Katalysatorsystems und Modellsubstrats .....	66
3.2.3	Synthese von Ketonen aus $\alpha$ -Oxocarboxylaten und Arylbromiden durch Cu/Pd-katalysierte decarboxylierende Kreuzkupplung .....	72
3.2.4	Anwendung der Methode auf aliphatische Oxocarboxylate .....	78
3.2.5	Mechanismus .....	79
3.2.6	Anpassung der decarboxylierenden Kreuzkupplung von tert.-Butyl-Ketocarboxylat auf größere Ansatzmengen .....	80
3.2.7	Kreuzkupplungsreaktionen unter Mikrowellenbedingungen .....	83
3.2.8	Zusammenfassung / Ausblick .....	84
3.3	Katalytische decarboxylierende Kreuzketonisierung .....	86
3.3.1	Hintergründe .....	86

---

3.3.2	Versuche zur Homoketonisierung aliphatischer Carbonsäuren .....	87
3.3.3	Erste Bestimmung der Anwendungsbreite .....	90
3.3.4	Versuche zur Kreuzketonisierung aliphatisch / aromatisch .....	92
3.3.5	Entwicklung eines Mechanismus aus den erfolgten Beobachtungen.....	97
3.3.6	Untersuchung der Anwendungsbreite .....	100
3.3.7	Kreuzketonisierung in Gegenwart eines Lösungsmittels. ....	105
3.3.8	Entwicklung der Salzmetathesemethode.....	109
3.3.9	Entwicklung einer katalytischen Methode zur Kreuzketonisierung in Gegenwart von Silanen .....	114
3.3.10	Untersuchungen zur katalytischen Durchführung der Kreuzketonisierung ...	117
3.3.11	Katalytische Magnetitmethode: Magnetitnanopartikel .....	120
3.3.12	Katalytische Eisen-Null-Methode .....	136
3.3.13	Großansätze .....	138
3.3.14	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	139
<b>4</b>	<b>Experimenteller Teil.....</b>	<b>140</b>
4.1	Allgemeine Anmerkungen .....	140
4.1.1	Verwendete Lösungsmittel und Chemikalien .....	140
4.1.2	Analytische Methoden.....	140
4.2	Versuchsvorschriften und spektroskopische Daten.....	153
4.2.1	Versuchsvorschriften zu Kapitel 1 Aktivester .....	153
4.2.2	Versuchsvorschriften zu Kapitel 2 Ketocarbonsäuren .....	162
<b>5</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>202</b>
5.1	Abkürzungsverzeichnis .....	202
5.2	Literaturverzeichnis.....	204

# 1 Einleitung

## 1.1 Ketone

Als Carbonylverbindungen bezeichnet man Verbindungen, welche eine  $\text{C}=\text{O}$  – Gruppe beinhalten (Abbildung 1). Dazu zählen einerseits Carbonsäuren und ihre Derivate Carbonsäureanhydride, Carbonsäurechloride, Ester, Amide und andererseits Aldehyde und Ketone. Nitrile werden aufgrund ähnlicher Reaktivität und Oxidationsstufe ebenfalls zu den Carbonsäurederivaten gezählt.

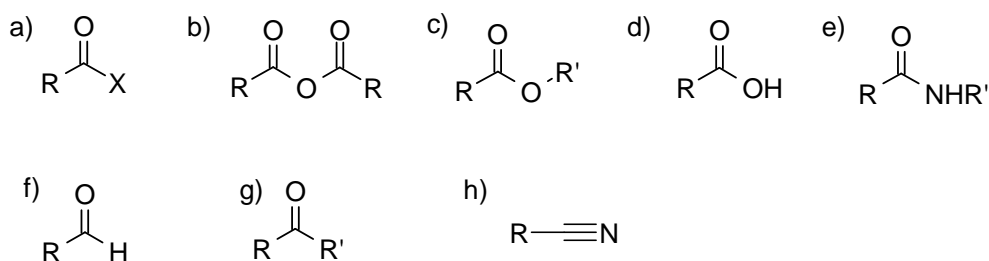


Abbildung 1. a) Carbonsäurehalogenide, b) Carbonsäureanhydride, c) Carbonsäureester, d) Carbonsäuren, e) Amide, f) Aldehyde, g) Ketone, h) Nitrile.

Die Ketogruppe wird häufig als die wichtigste funktionelle Gruppe in organischen Verbindungen angesehen (Abbildung 2). Im großtechnischen Maßstab werden Ketone sowohl als Reagenzien als auch als Lösungsmittel in beträchtlichem Umfang eingesetzt.

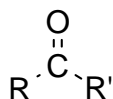


Abbildung 2. Die Ketogruppe.

Die Carbonylgruppe besteht aus einem Sauerstoffatom, das über eine Doppelbindung mit dem  $\text{sp}^2$ -hybridisiertem Carbonylkohlenstoff verbunden ist. Aufgrund der unterschiedlichen Elektronegativitäten von Kohlenstoff und Sauerstoff ist die Bindung stark polar. Die Carbonylgruppe verfügt über ein relativ großes Dipolmoment von ca.  $9 \cdot 10^{-3}$  Cm, dies entspricht etwa dem von Halogenalkanen.

Spektroskopisch sind Ketone gut im  $^{13}\text{C}$ -NMR an ihren Signalen bei ca. 200 – 220 ppm, hervorgerufen durch die starke Entschirmung des Carbonylkohlenstoffs durch die Doppelbindung zum Carbonylsauerstoff zu erkennen. In IR-Spektren werden sie anhand ihrer charakteristischen scharfen und sehr starken Signale bei  $1680\text{--}1780\text{ cm}^{-1}$ , hervorgerufen durch die  $\text{C}=\text{O}$  Valenzschwingung erkannt. Im ultravioletten Bereich absorbieren Ketone ebenfalls charakteristisch und stark im langwelligen UV-Bereich, da die freien Elektronenpaare des Carbonylsauerstoffs  $n \rightarrow \pi^*$  und  $\pi \rightarrow \pi^*$  Übergänge eingehen können. Aceton zeigt beispielsweise in Hexan einen schwachen  $n \rightarrow \pi^*$  Übergang bei 280 nm und einen starken  $\pi \rightarrow \pi^*$  Übergang bei 190 nm. Die starke UV-Absorption von Arylketonen wird industriell genutzt. So werden Benzophenon und 4-Methylbenzophenon als Photoinitiatoren in UV-härtenden Lacken, Klebstoffen und Druckfarben genutzt.<sup>1</sup> Substituierte Benzophenone werden als UV-Schutzmittel verwendet. Hierbei handelt es sich unter anderem um die als *Benzophenone 1-12* bezeichneten Verbindungen, weit verbreitete Inhaltsstoffe diverser Sonnenschutzmittel (Abbildung 3).

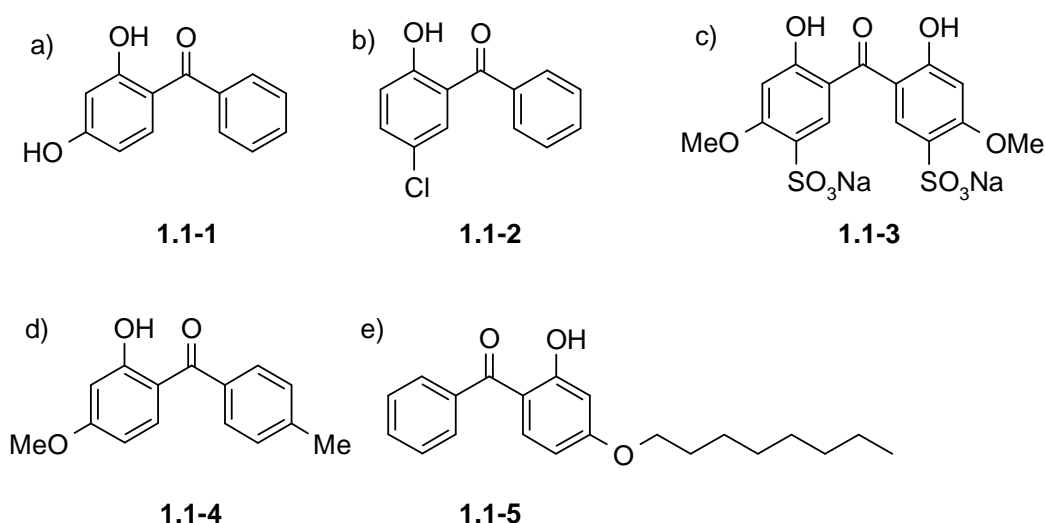


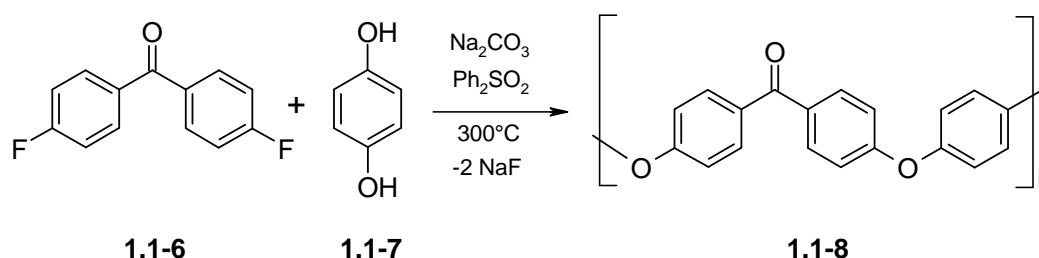
Abbildung 3. *Benzophenonderivate als UV A/B Absorber: a) Benzophenon-1, b) Benzophenon-7, c) Benzophenon-9, d) Benzophenon-10, e) Benzophenon-12.*

Die *Benzophenone 1-11* (**1.1-1 – 1.1-4**) werden als lösliche Breitband-UV Absorber in Kosmetika wie Sonnenmilch eingesetzt und verfügen über polare Gruppen, die die Löslichkeit in wasserbasierten Emulsionen erhöhen. Im Gegensatz dazu trägt *Benzophenon-12* (**1.1-5**) einen lipophilen Octylrest und wird als UV-Stabilisator in Kunststoffen wie Polyethylen (PE), Polypropylen (PP) und Polyvinylchlorid (PVC) eingesetzt.

Neben Arylketonen werden Zimtsäureester, hochsubstituierte Triazine, sowie die anorganischen Verbindungen Zinkoxid und Titandioxid in Sonnenschutzlotionen verwendet.

Ein Nachteil vieler Arylketone besteht darin, dass die angeregten Zustände, welche nach Absorption eines Photons entstehen, sehr lange Lebensdauern besitzen und somit durch Anregung benachbarter Moleküle als unerwünschte Photosensibilisatoren wirken können. Eumelanin, der körpereigene polymere UV-Schutzstoff, überwiegend bestehend aus an Position 4 und 7 verknüpften 5,6-Dihydroxyindol und 5,6-Dihydroxyindol-2-carbonsäure dagegen wandelt nahezu alle eingefangenen Photonen direkt in Wärme um.<sup>2</sup>

Arylketone finden sich ebenfalls als Monomere in der Herstellung von Polyetheretherketonen (PEEK), einer Klasse von Hochleistungskunststoffen (Schema 1).<sup>3</sup>



Schema 1. Herstellung von Polyetheretherketon PEEK.

Polyetheretherketone **1.1-8** (PEEK) werden durch Reaktion von 4,4'-Difluorbenzophenon (**1.1-6**) mit aus Hydrochinon (**1.1-7**) und Natriumcarbonat *in situ* erzeugtem Hydrochinon-Natriumsalz bei Temperaturen um  $300^\circ\text{C}$  in Phenylsulfon als Lösungsmittel hergestellt. Sie sind beständig gegenüber fast allen organischen und anorganischen Chemikalien und bis  $280^\circ\text{C}$  gegen Hydrolyse. Unbeständig sind sie gegenüber ultravioletter Strahlung, oxidierenden Säuren und manchen Halogenkohlenwasserstoffen. Erzeugnisse aus PEEK haben einen durchschnittlichen Preis von 350 €/kg, sie zählen damit zu den teuersten technischen Kunststoffen. Sie werden in Kugellagern, medizinischen Geräten und Implantaten, der Luft- und Raumfahrttechnik, der Hochdruckflüssigchromatographie (HPLC) und ähnlichen extreme Anforderungen stellenden Bereichen verwendet. PEEK zählen zu den wenigen in der Ultrahochvakuumtechnik verwendeten Kunststoffen. Sulfonierte Polyetheretherketone (SPEEK) und sulfonierte Polyetherketoketone (SPEKK) können als Alternative zu sulfonierten Fluorokunststoffen wie Nafion in Membranen von Brennstoffzellen verwendet werden, da sie bei ähnlich guten Materialeigenschaften über eine erhöhte Langzeitstabilität verfügen und kostengünstiger herzustellen sind.<sup>4</sup>

Diarylketone sind wichtige Funktionalitäten in Pharmaka und Naturstoffen (Abbildung 4). Die Imidazolmethylbenzophenone **1.1-9** und **1.1-10** stellen hochaktive, selektive und im niedrigen nanomolaren Bereich wirksame Aromatasehemmer dar.<sup>5</sup> Aromatase katalysiert den Aromatisierungsschritt in der Synthese von Östrogen. Seine Hemmung stellt eine wirksame Methode zur Bekämpfung von östrogenabhängigem Brustkrebs dar. Bei Verbindung **1.1-10** handelt es sich um einen der aktivsten bekannten Aromataseinhibitoren.

Die Halohydroxybenzophenone **1.1-11** und **1.1-12** wirken im nanomolaren Bereich als Antioxidantien und Zellschutzstoffe.<sup>6</sup> Dies wurde durch Tests mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> an menschlichen Endothelzellen, (human umbilical vein endothelial cells, HUVEC) nachgewiesen.

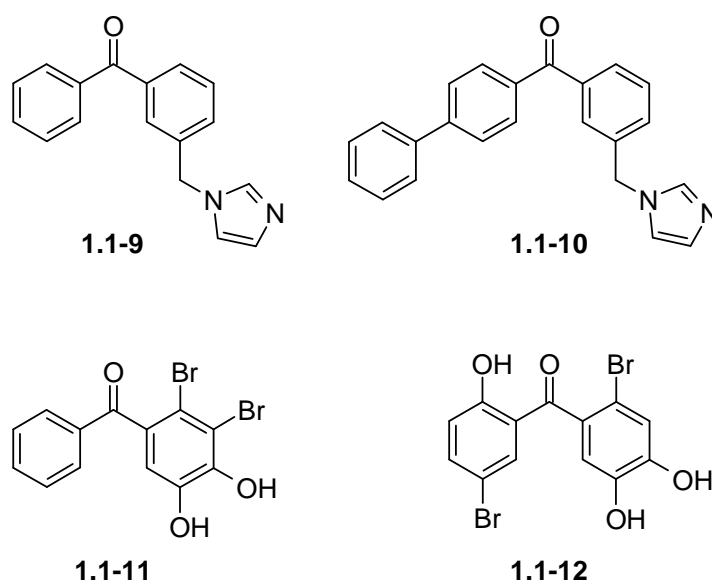


Abbildung 4. Beispiele für Arylketone.

Auch eine Reihe von Arylalkylketonen zeigt pharmakologische Wirksamkeit. Andere finden in Flüssigkristallen Verwendung (Abbildung 5). Biphenyl-Nonylketon (**1.1-13**) stellt ein Vorläufermolekül bei der Synthese von biaryl-basierten Flüssigkristallen dar.<sup>7</sup> 4-(Hydroxy)phenyllaurylketon (**1.1-14**), ein Antitumor-Wirkstoff, stellt einen Inhibitor der 17 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase vom Typ 3 (17 $\beta$ -HSD3) dar.<sup>8</sup> Dieses Enzym katalysiert die Umwandlung von Androstendion in Testosteron durch Reduktion der Carbonylgruppe an C17 des Steroides. Durch Unterbinden der Testosteronproduktion kann hormonabhängiger Prostatakrebs wirksam bekämpft werden. Die Ketone **1.1-15**, **1.1-16** und **1.1-17** sind Inhibitoren der Fettsäureamid-Hydrolase (FAAH), einem Enzym des Fettsäurestoffwechsels.<sup>9</sup> Das hochaktive Heteroarylketon **1.1-16** besitzt einen IC<sub>50</sub> von 200 pmol. FAAH katalysiert den Abbau von Oleamid, einem körpereigenen, Schlaf-induzierenden Lipid, sowie den Abbau

von Anandamid, einem endogenen Liganden des Cannabinoidrezeptors. Diese Inhibitoren stellen Kandidaten für Wirkstoffe zur Behandlung von Schlafstörungen und Schmerzen dar.

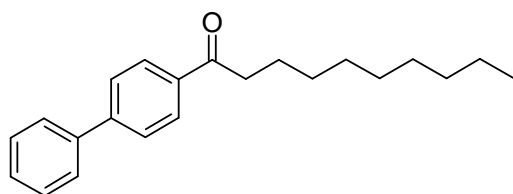
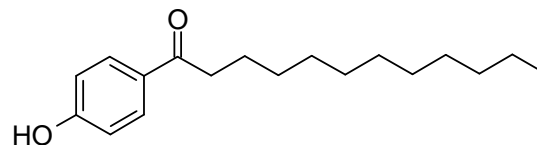
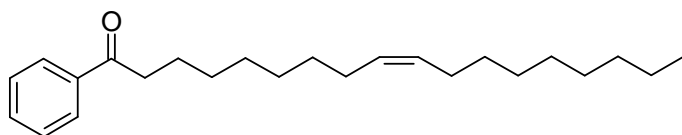
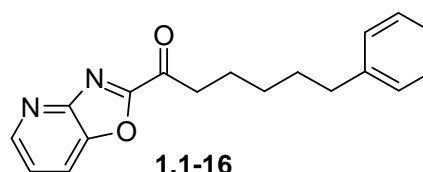
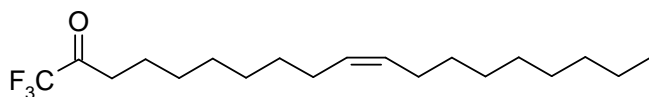
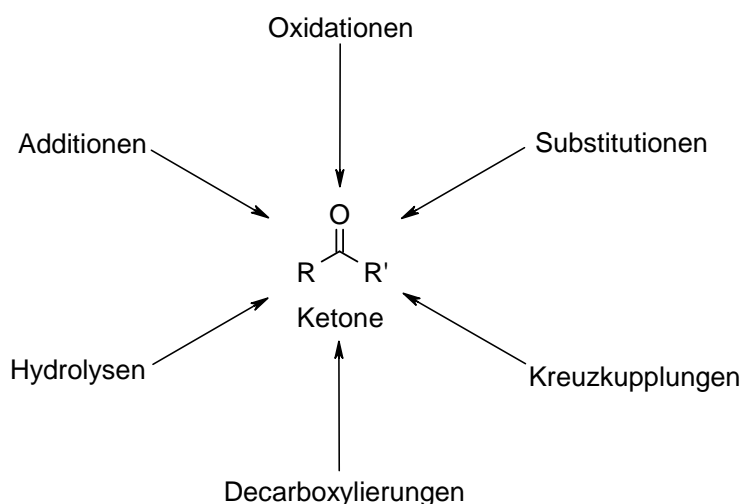
**1.1-13****1.1-14****1.1-15****1.1-16****1.1-17**

Abbildung 5. *Beispiele für Arylalkylketone.*



## 1.2 Ketonsynthesen

Zur Erzeugung von Ketonen gibt es unterschiedliche Methoden, die sich formal in Hydrolysen, Additionen, Oxidationen, Substitutionen, Kreuzkupplungen und decarboxylierende Ketonisierungen einteilen lassen (Schema 2).



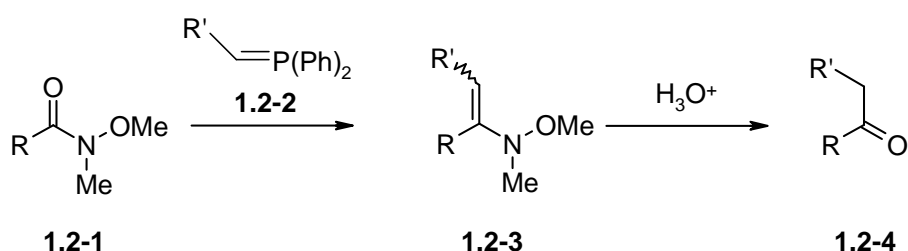
Schema 2. *Mögliche Zugangswege zum Keton.*

Ketone können durch die Oxidation von Alkoholen oder Alkenen erzeugt werden. Die Addition von Wasser an Alkine sowie die Addition von Grignardverbindungen an Nitrile führen ebenfalls zu Ketonen. Zu den Substitutionsreaktionen zur Ketonsynthese zählen die Additions-Eliminierungsreaktionen, bei denen Kohlenstoffnucleophile an aktivierte Carbonsäurederivate addiert und eine Abgangsgruppe eliminiert wird, die Friedel-Crafts-Acylierung, die Reaktion von Wasser mit geminalen Dihalogenverbindungen und die Fries-Umlagerung. Die Weinreb-Wittig-Reaktion, die Hoesch-Reaktion, die Nef-Reaktion und die Umpolung von Aldehyden mit Dithiolen erzeugen Ketone durch einen Hydrolyseschritt. Darüber hinaus sind Ketone durch Kreuzkupplungen und decarboxylierende Ketonisierung zugänglich. Im Folgenden wird auf alle diese Methoden im Einzelnen und detailliert eingegangen.

### 1.2.1 Hydrolysen

Ketone können durch Hydrolyse von Vorläuferverbindungen wie Hydrazonen, Enaminen, Iminen oder Thioketalen erzeugt werden. Die Ketonsynthese nach Hartwig, welche im Abschnitt zu den Kreuzkupplungen vorgestellt wird, beinhaltet ebenfalls einen Hydrolyseschritt, die Hydrolyse eines durch eine Kreuzkupplung erzeugten Hydrazons.

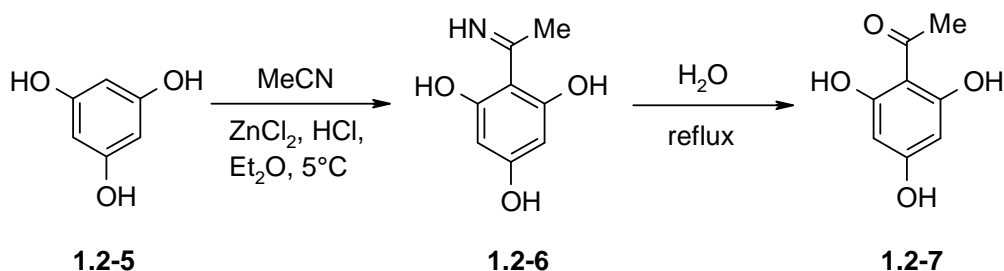
Die Weinreb-Wittig-Reaktion aus dem Jahre 2006, nutzt die Hydrolyse von Enaminen **1.2-3** zur Synthese von Ketonen **1.2-4** (Schema 3).<sup>10</sup>



Schema 3. *Wittig-Variante der Weinreb-Ketonsynthese.*

Das Enamin **1.2-3** wird aus einem Weinreb-Amid **1.2-1** und einem Wittig-Salz **1.2-2** erzeugt. Großer Vorteil dieses Verfahrens ist die höhere Toleranz gegenüber empfindlichen funktionellen Gruppen, da auf metallorganische Reagenzien wie Grignard-Verbindungen oder Alkyllithiumverbindungen verzichtet werden kann.

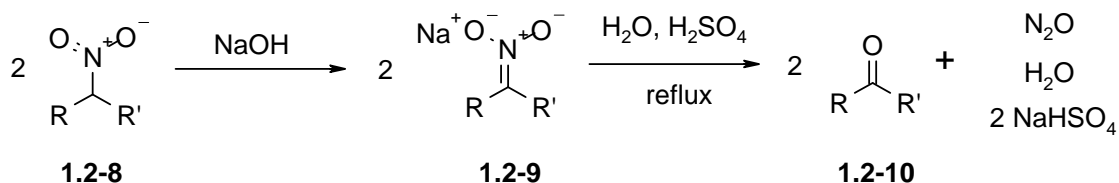
Die Hoesch-Reaktion stellt eine Hydrolyse von Iminen dar (Schema 4).



Schema 4. *Ketonsynthese aus elektronenreichen Aromaten nach Hoesch.*

Bei dieser Reaktion reagieren elektronenreiche Aromaten **1.2-5** mit Acetonitril /  $\text{ZnCl}_2$  und  $\text{HCl}$  Friedel-Crafts-analog zu Iminen **1.2-6**.<sup>11</sup> Die Hydrolyse des so gebildeten Imins **1.2-6** führt danach zum Keton **1.2-7**.

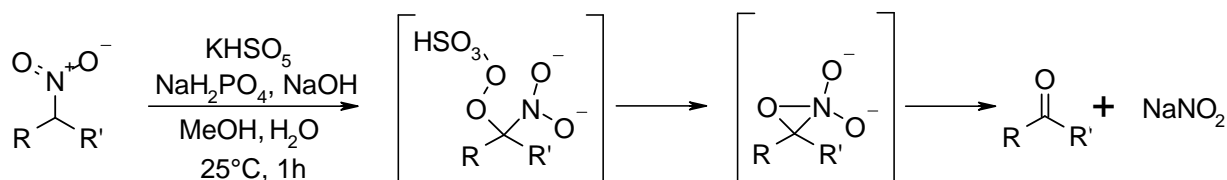
Die Nef-Reaktion stellt eine Synthesemethode dar, bei der Natriumsalze **1.2-9** aus Nitroverbindungen **1.2-8** erzeugt und diese mit Schwefelsäure zu Ketonen **1.2-10** hydrolysiert werden (Schema 5).<sup>12</sup>



Schema 5. Ketonsynthese nach Nef.

Nachteilig ist, dass die erzeugten Nitronatsalze **1.2-9** bei pH-Werten < 1 weiter umgesetzt werden müssen, da sonst große Mengen an Nebenprodukten wie Oximen oder Hydroxynitrosoverbindungen gebildet werden. Durch diese extrem sauren Bedingungen wird die funktionelle Gruppentoleranz stark eingeschränkt.

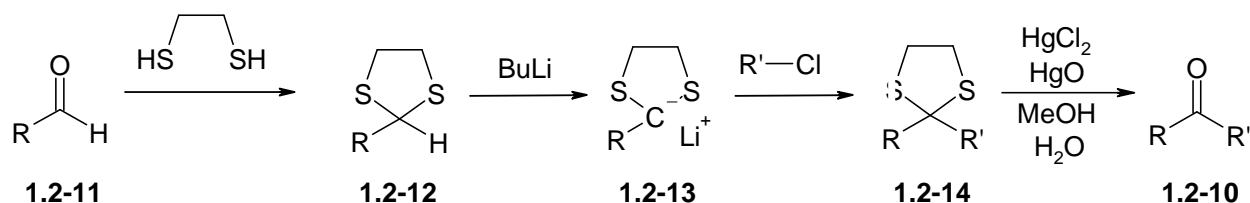
Eine moderne Variante der Nef-Reaktion arbeitet in einem gepufferten Medium unter oxidativen Bedingungen (Schema 6).<sup>13</sup>



Schema 6. Moderne Variante der Nef-Reaktion.

Vorteil dieser Umsetzung sind die milden Bedingungen und die größere Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen.

Die Erzeugung von Ketonen aus Aldehyden ist nicht auf direktem Wege durch eine Additions-Eliminierungsreaktion möglich, da das Aldehydproton keine Abgangsgruppe darstellt. Ein möglicher Weg, Ketone aus Aldehyden zu erzeugen ist die Umpolung zu Thioacetalen mit Dithiolen (Schema 7).



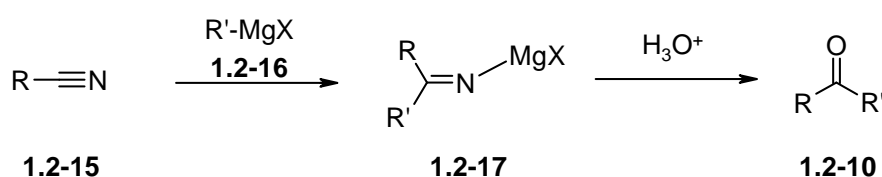
Schema 7. Ketonsynthese durch Umpolung von Aldehyden.

Durch Umsetzung von Aldehyden **1.2-11** mit Ethan- oder Propandithiol und anschließende Deprotonierung des gebildeten Thioacetals **1.2-12** mit Butyllithium wird die Reaktivität des Carbonylkohlenstoffs von elektrophil zu nucleophil „umgepolt“ und ein maskiertes Acylanion **1.2-13** erzeugt. In der darauf folgenden Umsetzung des gebildeten Acylanionenäquivalents **1.2-13** mit Alkylhalogeniden entstehen Thioketale **1.2-14**. Diese werden durch quecksilbersalz-katalysierte Hydrolyse zu den erwünschten Ketonen **1.2-10** umgesetzt.

Ein großer Nachteil dieses Verfahrens ist die Verwendung von giftigen Quecksilberverbindungen sowie die geringe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen.

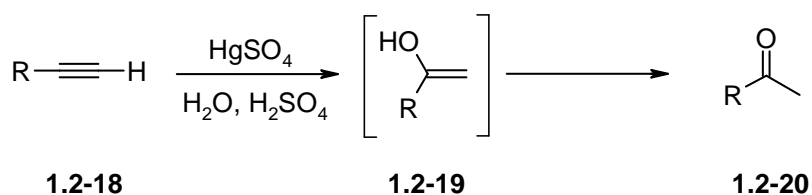
## 1.2.2 Additionen

Die Addition von Grignard-Verbindungen **1.2-16** an Nitrile **1.2-15** stoppt auf der Stufe des Ketons **1.2-10** (Schema 8). Die Reaktion führt zuerst zum Iminiumsalz **1.2-17**, welches nicht mehr weiter alkyliert wird. Nach anschließender Hydrolyse wird das erwünschte Keton **1.2-10** selektiv erhalten.



Schema 8. *Addition von Grignard-Verbindungen an Nitrile.*

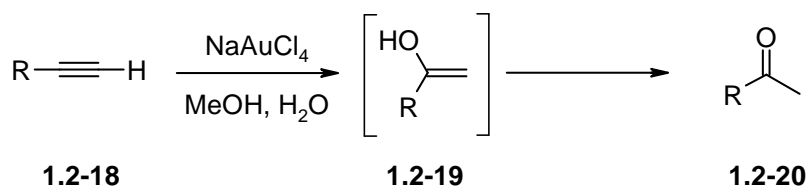
Die Addition von Wasser an Dreifachbindungen unter Bildung von Enolzwischenstufen führt über Tautomerisierung zu Ketonen (Schema 9).<sup>14</sup>



Schema 9. *Addition von Wasser an Alkine.*

Diese säurekatalysierte Ketonsynthese aus Alkinen **1.2-18** hat den Vorteil der Selektivität. Die Addition von Wasser verläuft in Gegenwart von Quecksilberionen immer entsprechend der Markovnikoff-Regel, die positive Ladung steht immer am höher substituierten Kohlenstoffatom. Somit entstehen nach der Tautomerisierung der gebildeten Enole **1.2-19** nur Methylketone **1.2-20** als Produkte und keine Aldehyde. Als nachteilig sind die Verwendung von giftigen Quecksilbersalzen als Reagenzien und die stark sauren Reaktionsbedingungen anzusehen.

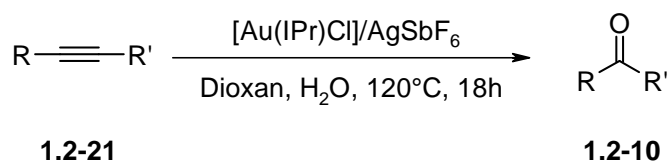
Eine moderne, quecksilberfreie, goldkatalysierte Hydratisierung von Alkinen **1.2-18** wurde 1991 von Uimimoto et al. vorgestellt (Schema 10).<sup>15</sup>



Schema 10. Goldkatalysierte Hydratisierung von Alkinen.

Bei dieser umweltfreundlicheren Methode werden die gewünschten Ketone **1.2-20** selektiv unter milden Bedingungen mit einer geringen Katalysatormenge von 2 mol% in sehr guten Ausbeuten erhalten. Das Gold(III)-Ion verhält sich dabei analog einem „großen Proton“.

Nolan et al. gelang 2009 durch den Einsatz von *N*-heterozyklischen Carbenen als Liganden eine Verbesserung der Methode, die Katalysatorbeladung konnte bis in den ppm-Bereich reduziert werden (Schema 11).<sup>16</sup>

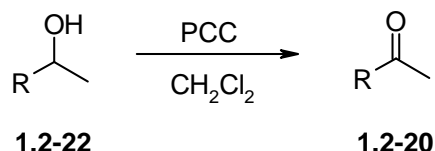


Schema 11. Verbesserte goldkatalysierte Hydratisierung von Alkinen.

Die gewünschten Ketone **1.2-10** wurden in sehr guten Ausbeuten bei geringsten Katalysatormengen von bis zu 10 ppm erhalten. Bei terminalen Alkinen **1.2-21** wurde immer das Methylketon als Produkt gebildet, bei internen Alkinen **1.2-21** wurden nur symmetrische Alkine verwendet, so dass das Problem der Bildung von Produktgemischen umgangen wurde.

### 1.2.3 Oxidationen

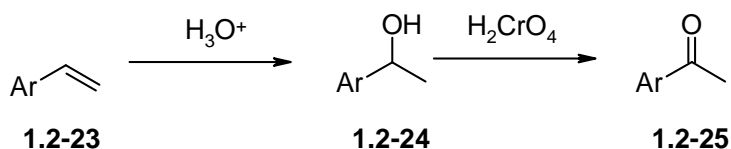
Die Oxidation von sekundären Alkoholen ist ein häufig verwendetes Verfahren zur Herstellung von Ketonen (Schema 12).



Schema 12. *Oxidation sekundärer Alkohole mit Pyridiniumchlorochromat.*

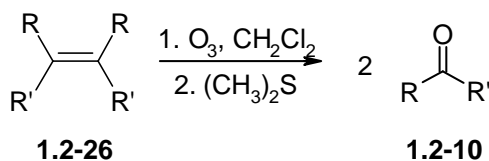
Sekundäre Alkohole **1.2-22** lassen sich mit starken Oxidationsmitteln wie Pyridiniumchlorochromat (PCC) unter harschen Bedingungen zu Ketonen **1.2-20** oxidieren. Nachteilig hierbei ist die eingeschränkte Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen und die Umweltschädlichkeit des verwendeten Chromats.

Benzyllische Alkohole **1.2-24** können auch *in situ* durch die Addition von Wasser an Styrole **1.2-23** erzeugt werden. Die so erzeugten Verbindungen lassen sich dann zu den gewünschten Arylketonen **1.2-25** oxidieren (Schema 13).



Schema 13. *Addition von Wasser an Styrole und anschließende Oxidation.*

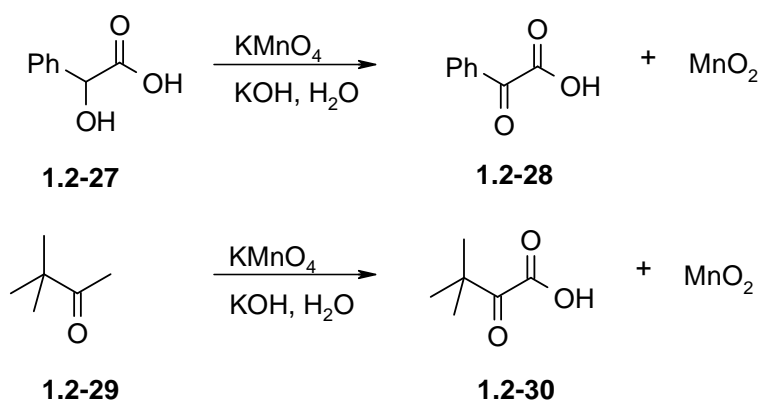
Die Ozonolyse von Alkenen wurde im Jahr 1904 von Carl Harries entdeckt und 1905 erstmals publiziert (Schema 14).<sup>17</sup> Diese Reaktion bezeichnet die Spaltung einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung durch Ozon.



Schema 14. *Ozonolyse von hochsubstituierten Alkenen.*

Die Ozonolyse hochsubstituierter Alkene **1.2-26** führt zu Ketonen **1.2-10**. Es handelt sich um eine 1,3-dipolare Cycloaddition, bei der zunächst das Ozon an die Doppelbindung addiert und ein Primärozonid gebildet wird. Dieses zerfällt durch Cycloreversion in eine Carbonylverbindung und ein Carbonyloxid. Die Zerfallsprodukte können in einer weiteren 1,3-dipolaren Cycloaddition das Sekundärozonid bilden, welches durch Hydrolyse in die gewünschten Ketone überführt wird.<sup>18</sup>

Die Oxidation von sekundären Alkoholen oder Alkylgruppen kann außer zur Ketonsynthese ebenfalls zur Synthese von Oxocarbonsäuren genutzt werden (Schema 15). Mandelsäure (**1.2-27**) kann so in einem unkomplizierten, umweltfreundlichen und leicht durchzuführenden Verfahren zu Phenylglyoxylsäure (**1.2-28**) umgesetzt werden.<sup>19</sup> Pinacolon (**1.2-29**) kann so ebenfalls zu *tert.*-Butyl-Ketocarbonsäure (**1.2-30**) umgesetzt werden.<sup>20</sup>



Schema 15. *Oxidationen mit Kaliumpermanganat.*

Diese Methode verzichtet auf giftige Chromate als Oxidationsmittel. Es wird statt dessen Kaliumpermanganat als Oxidans verwendet, welches nur Braunstein als Abfallprodukt erzeugt.



### 1.2.4 Substitutionen

Eine häufig verwendete Methode zur Synthese von Ketonen unter C-C-Verknüpfung ist die Addition von Kohlenstoffnucleophilen an aktivierte Carbonsäurederivate. Diese Umsetzungen verlaufen über einen Additions-Eliminierungsmechanismus. Dabei reagieren Carbonsäurederivate, wie z. B. Säurechloride, Anhydride, Thioester, Ester oder Amide, formal nach einem nucleophilen Substitutionsmechanismus.

In einem ersten Reaktionsschritt wird ein Nucleophil an den Carbonylkohlenstoff addiert und eine tetraedrische Zwischenstufe gebildet. Aus dieser Zwischenstufe kann eine Abgangsgruppe eliminiert und die Carbonylgruppe zurückgebildet werden.

Viele verschiedene Carbonsäurederivate, u. a. Nitrile, Amide, Anhydride und Säurechloride, können mit einer Vielzahl organometallischer Verbindungen alkyliert oder aryliert werden. Dies führt zu den gewünschten Ketonen in moderaten bis ausgezeichneten Ausbeuten.

In Abwesenheit eines Katalysators können nur Organolithiumverbindungen oder Grignard-Reagenzien an Carbonsäurederivate gekoppelt werden. Die Anwendungsbreite obengenannter Methoden ist stark eingeschränkt wegen geringer Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen, wie -OH, -NH, -C=O, -CN, -NO<sub>2</sub> und aciden CH Gruppen.

Carbonsäuren selbst können nur durch Umsetzung mit Lithium-, Magnesium- oder Aluminiumorganen unter harschen Bedingungen zu Ketonen umgesetzt werden. Diese Methoden sind aber mit den meisten funktionellen Gruppen inkompatibel. Viele Verfahren wurden mit dem Ziel entwickelt, die Umsetzung auf der Stufe des Ketons zu stoppen und eine Weiterreaktion zum tertiären Alkohol zu unterbinden. Mildere organometallische Reagenzien wie Organozinn, -zink, und -kupferverbindungen sowie Boronsäuren werden nur von den reaktivsten Carbonsäurederivaten, in der Regel Säurechloriden, acyliert. Die verwendeten Säurechloride müssen aber erst aus Carbonsäuren erzeugt werden, was einen zusätzlichen Reaktionsschritt mit sich bringt.

Als generelles Beispiel einer Additions-Eliminierungsreaktion dient die Reaktion von Grignardverbindungen mit Kohlendioxid (Schema 16).

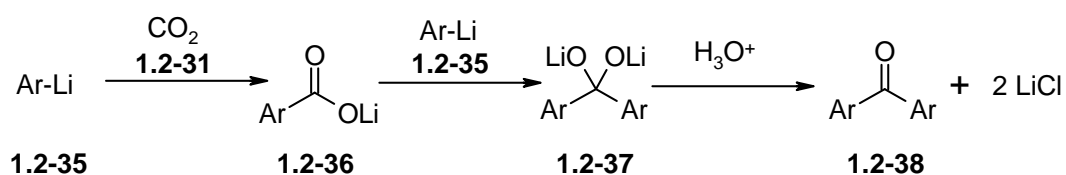


Schema 16. *Addition von Grignard-Verbindungen an Kohlendioxid.*

Grignard-Verbindungen **1.2-16** können nucleophil an das elektrophile Kohlenstoffatom im Kohlendioxidmolekül (**1.2-31**) addieren, es bildet sich zunächst ein Carboxylat **1.2-32**. Dieses kann dann in einer Additions-Eliminierungsreaktion weiter zum symmetrischen Keton **1.2-33** und danach in einer weiteren Additions-Eliminierungsreaktion zum tertiären Alkohol **1.2-34** alkyliert werden.

Nachteilig hierbei ist, dass es nur wenige effektive Möglichkeiten gibt, die Reaktion auf der Stufe des Ketons zu stoppen. Deswegen wurden viele Methoden entwickelt, die mit weniger reaktiven Grignard-Analoga oder sonstigen Umwegen arbeiten, um die Reaktion auf der Stufe des Ketons zu stoppen.

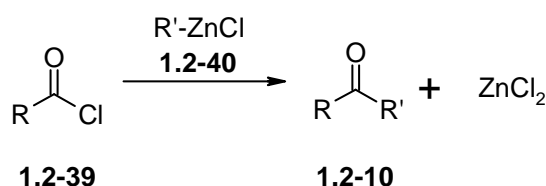
Die Addition von Aryl-Lithiumverbindungen an Kohlendioxid verläuft kontrolliert (Schema 17). Zunächst addiert eine Aryllithiumverbindung **1.2-35** an Kohlendioxid (**1.2-31**) und bildet ein Lithiumcarboxylat **1.2-36**. Dieses reagiert dann mit einem weiteren Molekül Aryllithium **1.2-35** in einer Additions-Eliminierungsreaktion analog der Gilman-van-Ess Ketonsynthese (Siehe Schema 27) aus Carbonsäuren und Lithiumorganylen zu einer stabilen tetraedrischen Zwischenstufe, dem Lithium-Dialkoholat **1.2-37**.



Schema 17. *Addition von Aryl-Lithiumverbindungen an Kohlendioxid.*

Im Gegensatz zur Addition von Grignard-Verbindungen an Kohlendioxid stoppt die Reaktion auf der Stufe des Lithium-Dialkoholates **1.2-37**. Nach anschließender Hydrolyse bildet sich zunächst ein geminales Diol, das sofort dehydratisiert. So wird selektiv das gewünschte Arylketon **1.2-38** erhalten.

Die Blaise-Ketonsynthese stellt eine Reaktion eines Säurechlorides mit einem Grignard-analogen Zinkorganyl dar (Schema 18). Sie wurde im Jahre 1907 erstmalig vorgestellt.<sup>21</sup>

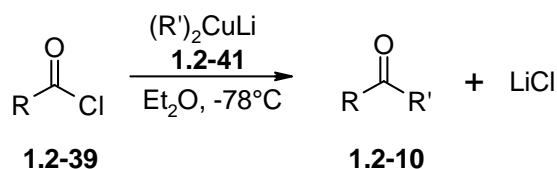


Schema 18. *Ketonsynthese nach Blaise.*

Bei der Ketonsynthese nach Blaise greift ein Alkylzinkhalogenid **1.2-40** ein Carbonsäurechlorid **1.2-39** nucleophil an. Die Reaktion bleibt auch hier auf der Stufe des Ketons **1.2-10** stehen. Die verwendeten Alkylzinkhalogenide sind im Gegensatz zu Grignardverbindungen nicht reaktiv genug um die entstandenen Ketone weiter zu tertiären Alkoholen umzusetzen.

Die Addition von Kupfer-(I)-verbindungen an Säurechloride ist eine weitere bekannte Methode zur Ketonsynthese (Schema 19). Phenylkupfer wurde erstmals 1917 hergestellt.<sup>22</sup> Henry Gilman stellte Ethylkupfer erstmals 1936 her,<sup>23</sup> sowie Methylkupfer und Lithiumdimethylcuprat (Gilmans Reagenz) in Jahr 1952.<sup>24</sup> 1967 wurde es erstmals synthetisch verwendet.<sup>25</sup>

Die heutzutage weit verbreitete Verwendung organometallischer Kupferverbindungen wurde im selben Jahr durch eine Publikation über den stöchiometrischen Einsatz von Lithiumdialkylcupraten von Corey und Posner angestoßen.<sup>26</sup> Die Addition von  $\text{Me}_2\text{CuLi}$  an verschiedene Arylcarbonsäurechloride zur Synthese von Ketonen wurde im Jahr 1970 beschrieben.<sup>27</sup>



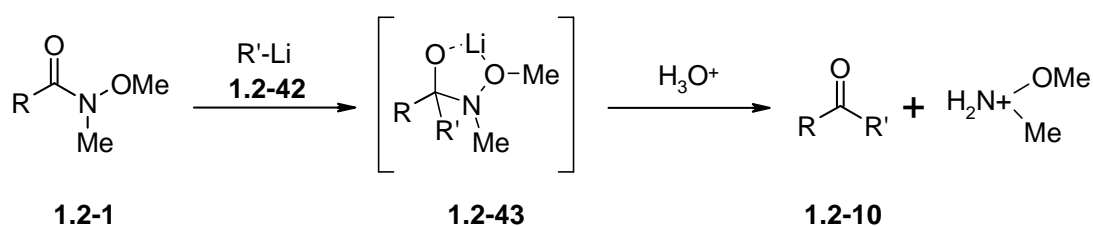
Schema 19. *Addition von Lithiumdialkylcupraten an Säurechloride.*

Vorteilhaft ist, dass die Reaktion auf der Stufe des Ketons zum Stillstand kommt. Eine unerwünschte Weiterreaktion zum tertiären Alkohol unterbleibt, da die Addition des milderen

Cuprates **1.2-41** ans Säurechlorid **1.2-39** um Größenordnungen schneller erfolgt als die Addition an das gebildete Keton **1.2-10**.

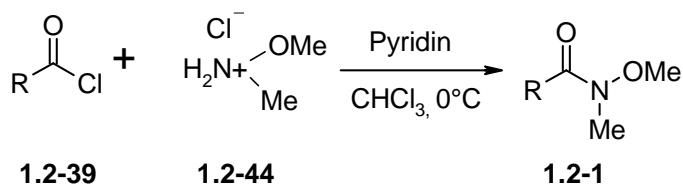
Nachteilig ist die geringere Toleranz der verwendeten Reagenzien gegenüber funktionellen Gruppen, sowie die Verwendung von aggressiven Säurechloriden, die erst aufwändig aus Carbonsäuren hergestellt werden müssen. Trotz ihrer weiten Verbreitung sind Organokupferverbindungen nicht einfach zu handhaben, da sie sehr empfindlich auf Luftsauerstoff, Feuchtigkeit und Temperatur reagieren und auch ihre Herstellung aus Kupfer-(I)-Salzen bezogen auf Liganden, Lösungsmittel und Additive nicht immer einfach und vorhersehbar ist.<sup>28</sup> Die Herstellung und Umsetzung von Lithiumdialkylcupraten, die funktionelle Gruppen beinhalten, ist ebenfalls aufwändig und nur eingeschränkt möglich.

Eine weitere Methode zur Synthese von Ketonen stellt die 1981 veröffentlichte Weinreb-Ketonsynthese dar (Schema 20).<sup>29</sup>



Schema 20. Ketonsynthese nach Weinreb.

Weinreb-Amide **1.2-1** können aus Säurechloriden **1.2-39** und *N,O*-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid (**1.2-44**) mit Hilfe einer Base dargestellt werden (Schema 21). Der Einsatz von Weinreb-Amiden ist weit verbreitet.

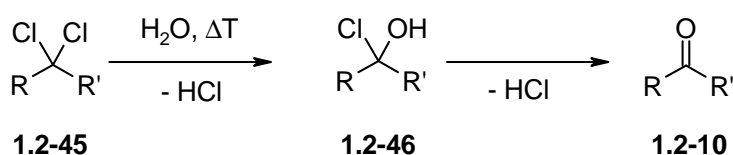


Schema 21. Darstellung von Weinreb-Amiden.

Wie bei vielen der vorher gezeigten Ketonsynthesen greift auch hier ein Lithiumorganyl **1.2-42** als Kohlenstoffnucleophil den elektrophilen Carbonylkohlenstoff der aktivierten Carbonylverbindung, in diesem Fall den des Weinreb-Amids **1.2-1**, nucleophil an. Durch die

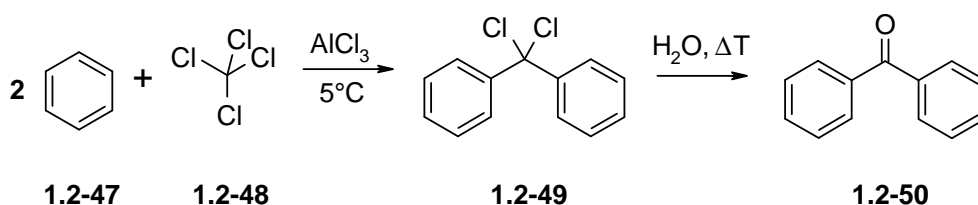
Methoxygruppe des Weinrebamides bildet sich ein fünfgliedriges Lithiumchelate **1.2-43** aus, welches wirksam die Weiterreaktion zum nicht erwünschten tertiären Alkohol verhindert. Nach wässriger Aufarbeitung des Zwischenproduktes wird ausschließlich das gewünschte Keton **1.2-10** erhalten.

Die Reaktion von Wasser mit geminalen Dihalogensverbindungen führt ebenfalls zu Ketonen (Schema 22).



Schema 22. Ketonsynthese aus geminalen Dihalogensverbindungen.

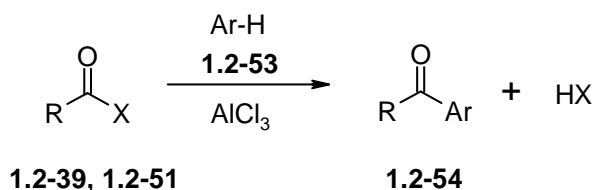
Geminale Dihalogensverbindungen **1.2-45** werden zunächst durch nucleophile Substitution zu einem geminalen Halohydrin **1.2-46** umgesetzt. Dieses kann nun durch formale Abspaltung von HCl zum Keton **1.2-10** umgesetzt werden. Nach diesem Verfahren wurde Benzophenon früher großtechnisch hergestellt (Schema 23).<sup>30</sup>



Schema 23. Herstellung von Benzophenon.

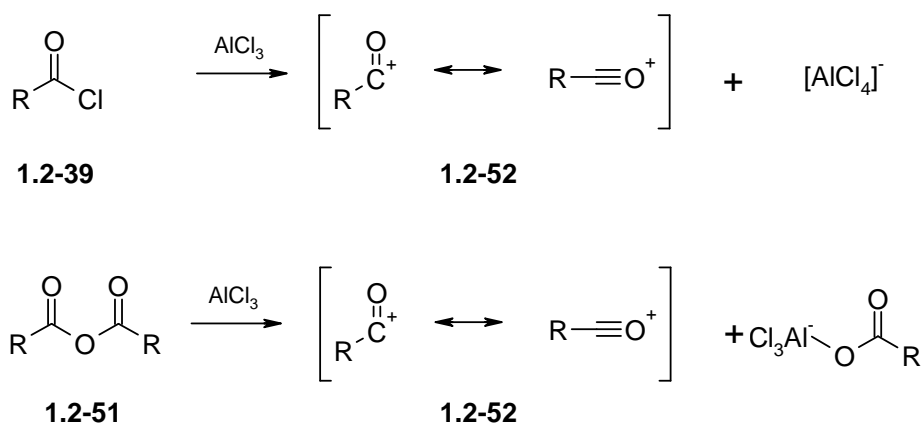
Benzol (**1.2-47**) reagiert mit Tetrachlorkohlenstoff (**1.2-48**) in einer Friedel-Crafts Alkylierung zunächst zu Dichlor-Diphenylmethan (**1.2-49**). Dieses wird anschließend zu Benzophenon (**1.2-50**) hydrolysiert. Heutzutage wird nach einem moderneren Verfahren Benzylchlorid mit Benzol in einer Friedel-Crafts-Alkylierung zu Diphenylmethan umgesetzt. Diphenylmethan wird dann durch Sauerstoff zu Benzophenon oxidiert.

Die Friedel-Crafts-Acylierung, eine elektrophile aromatische Substitution, stellt eine der weit verbreitetsten und bekanntesten Methoden der Ketonsynthese dar (Schema 24).<sup>31</sup>



Schema 24. *Friedel-Crafts-Acylierung.*

Bei dieser Methode werden Carbonsäurechloride **1.2-39** oder Carbonsäureanhydride **1.2-51** durch eine Lewis-Säure wie Aluminiumtrichlorid oder Eisenchlorid aktiviert und Acylkationen **1.2-52** erzeugt (Schema 25).

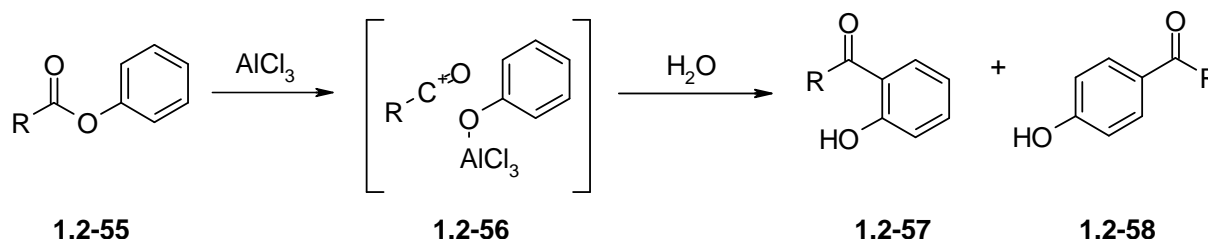


Schema 25. *Bildung von Acylkationen aus Säurechloriden und Anhydriden.*

Die so erzeugten Acylkationen **1.2-52** reagieren mit Aromaten **1.2-53** in einer elektrophilen aromatischen Substitution unter Bildung von Arylketonen **1.2-54**. Vorteilhaft ist die einfache Durchführbarkeit.

Als nachteilig erwiesen sich die geringe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen, die harschen Reaktionsbedingungen, die aufwendige Aufarbeitung, der Anfall großer Abfallmengen und die Erzeugung eines Produktgemisches aus *ortho*- und *para*-substituierten Produkten. *meta*-substituierte Produkte können mit dieser Methode nicht erhalten werden.

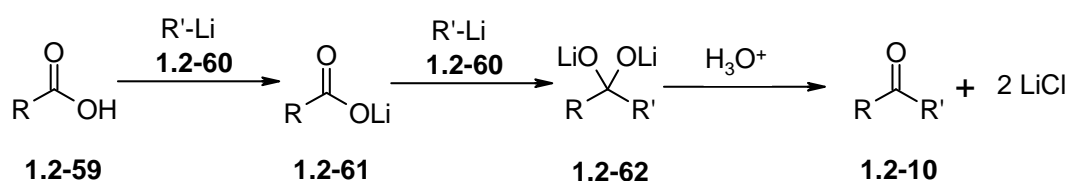
Die Fries-Umlagerung wurde 1908 erstmals beschrieben (Schema 26).<sup>32</sup> Bei dieser Methode werden Arylester **1.2-55** mit Hilfe einer Lewis-Säure zu phenolischen Ketonen **1.2-57**, **1.2-58** umgelagert.



Schema 26. *Synthese von Hydroxyarylketonen durch Fries-Umlagerung.*

Die Reaktion verläuft über ein durch die Lewis-Säure erzeugtes Acylikation **1.2-56** als Zwischenstufe. Die Regiochemie der gebildeten Produkte kann über die Einstellung der Reaktionstemperatur kontrolliert werden. Bei einer hohen Temperatur von 370°C wird überwiegend das *ortho*-substituierte Produkt erhalten, bei Raumtemperatur überwiegend das *para*-substituierte Produkt. Großtechnisch angewendet wird diese Methode in der Paracetamolsynthese und in einem Zwischenschritt in der Salbutamolsynthese.

Die Gilman-van-Ess Ketonsynthese aus dem Jahre 1933 erzeugt Ketone aus Carbonsäuren und Alkylolithiumverbindungen (Schema 27).<sup>33</sup>

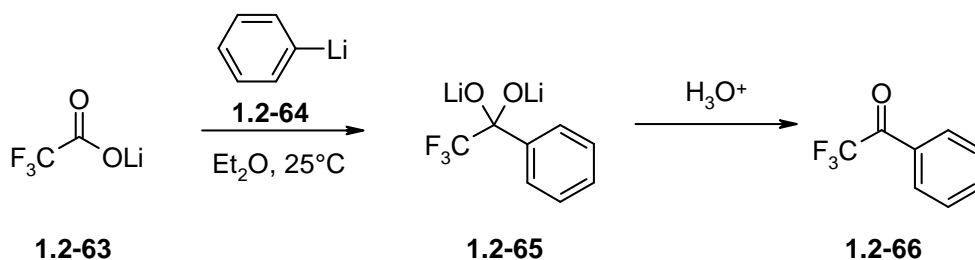


Schema 27. *Ketonsynthese nach Gilman-van-Ess.*

Bei dieser Synthese wird zunächst aus einer Carbonsäure **1.2-59** mit Hilfe eines Lithiumorganyls **1.2-60** ein Lithiumcarboxylat **1.2-61** erzeugt. An dieses addiert dann ein weiteres Lithiumorganyl **1.2-60** und bildet das aus dem Additions-Eliminierungsmechanismus bekannte tetraedrische Zwischenprodukt **1.2-62**. Nun aber stoppt die Reaktion auf der Stufe des tetraedrischen Lithium-Dialkoholates **1.2-62** aufgrund der starken Affinität des Lithiums zum Sauerstoff. Es findet kein Eliminierungsschritt statt. Aus diesem Di-Alkoholat **1.2-62**

kann nur durch saure Hydrolyse das gewünschte Keton **1.2-10** erhalten werden. Eine Weiterreaktion zum unerwünschten tertiären Alkohol findet so nicht statt.

Die Synthese eines Trifluormethylketons aus dem Jahr 1994 stellt eine moderne Anwendung der Gilman van Ess Methode dar (Schema 28).<sup>34</sup>



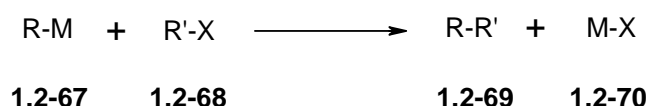
Schema 28. *Moderne Anwendung der Gilman van Ess Ketonsynthese.*

Ausgehend von Lithiumtrifluoroacetat (**1.2-63**) und Phenyllithium (**1.2-64**) wird nach Hydrolyse des gebildeten Dialkoholates (**1.2-65**) Benzyltrifluormethylketon (**1.2-66**) in einer Ausbeute von 76% erhalten.



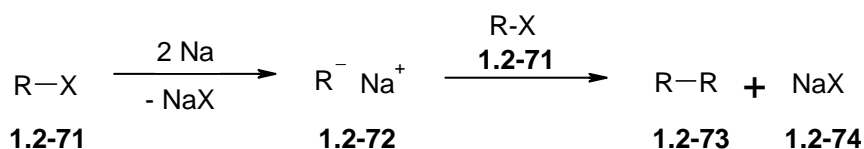
## 1.2.5 Kreuzkupplungen

Neben den in den vorigen Abschnitten aufgeführten, teilweise lange Zeit bekannten und etablierten Methoden zur Ketonsynthese wurden in den letzten Jahren auch modernere, übergangsmetallkatalysierte, abfallarme, umweltfreundliche, selektive und atomökonomische Prozesse entwickelt. Diese Umsetzungen laufen nach dem Mechanismus der Kreuzkupplung ab. Kreuzkupplungen zählen in weitestem Sinne ebenfalls zu den Substitutionsreaktionen. Unter einer Kreuzkupplung versteht man eine Kupplungsreaktion zwischen zwei unterschiedlichen Molekülen, bei der ein organometallisches Kohlenstoffnucleophil **1.2-67** eine Verbindung mit einer Abgangsgruppe **1.2-68** angreift und bei der eine neue C-C Bindung **1.2-69** geknüpft und ein Koppelprodukt **1.2-70** abgespalten wird (Schema 29).



Schema 29. Allgemeine Darstellung einer Kreuzkupplungsreaktion.

Eine der ältesten bekannten Kreuzkupplungen stellt die Wurtz-Synthese dar (Schema 30).



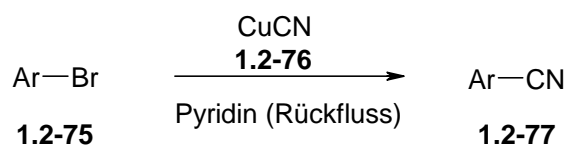
Schema 30. Wurtz-Synthese.

Bei dieser Reaktion werden Alkylhalogenide **1.2-71** symmetrisch gekuppelt. In einem ersten Schritt wird das Kohlenstoffnucleophil **1.2-72** aus einem Alkylhalogenid **1.2-71** und zwei Äquivalenten Natrium gebildet. Dieses greift dann den elektrophilen Kohlenstoff eines weiteren Alkylhalogenidmoleküls **1.2-71** an. Eine neue C-C-Bindung **1.2-73** wird geknüpft und ein Natriumsalz **1.2-74** als Koppelprodukt abgespalten. Triebkraft dieser Reaktion ist die Salzbildung. Nachteilig sind geringe Ausbeuten durch die Bildung von Nebenprodukten.

Bei der nach gleichem Schema verlaufenden Wurtz-Fittig-Synthese werden ein Aryl- und ein Alkylhalogenid gekuppelt.<sup>35</sup> Die Bildung von Nebenprodukten wird hier durch die Verwendung von Diethylether als Lösungsmittel verringert. Nachteilig bei beiden Methoden sind die harschen Reaktionsbedingungen.

Häufig verwendete Metalle (M) in der organometallischen Verbindung R-M können Li, Mg, B, Al, Si, Zn, Sn, Cu oder Zr sein. Abgangsgruppen (X) können I, Br, Cl, F, O-Tf (Triflat), O-Ts (Tosylat) oder O-Ms (Mesylat) sein. Kreuzkupplungen gibt es in stöchiometrischer sowie in katalytischer Form. Als Katalysatoren für Kreuzkupplungen sind Verbindungen der Metalle Ni, Pd, Pt, Cu, Fe usw. bekannt.

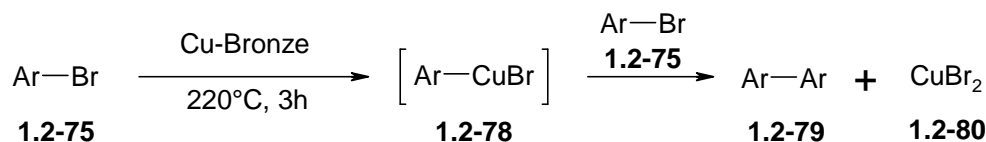
Eine einfache kupfervermittelte Kreuzkupplung stellt die 1916 vorgestellte Rosenmund-von-Braun Reaktion dar (Schema 31).<sup>36</sup>



Schema 31. *Rosenmund-von-Braun Reaktion.*

Bei dieser Methode reagiert ein Arylbromid **1.2-75** in einer Kreuzkupplung mit Kupfer(I)-Cyanid (**1.2-76**) zu einem Arylnitril **1.2-77**.

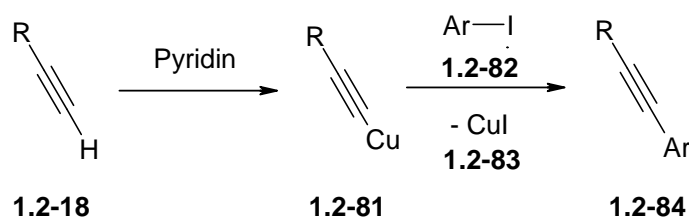
Die Ullmann-Reaktion stellt eine der ersten bekannten Biarylsynthesen dar (Schema 32).<sup>37</sup>



Schema 32. *Ullmann-Kupplung.*

Bei dieser Reaktion wird aus einem Äquivalent Arylhalogenid **1.2-75** und Kupfer-Bronze zunächst eine Arylkupfer-Zwischenstufe **1.2-78** gebildet. Diese reagiert dann mit einem weiteren Äquivalent Arylhalogenid **1.2-75** in einer Kreuzkupplung zu dem gewünschten Biaryl **1.2-79**, wobei Kupferbromid **1.2-80** als Koppelprodukt gebildet wird. Vorteilhaft ist die lösungsmittelfreie Durchführbarkeit, nachteilig ist die hohe Reaktionstemperatur.

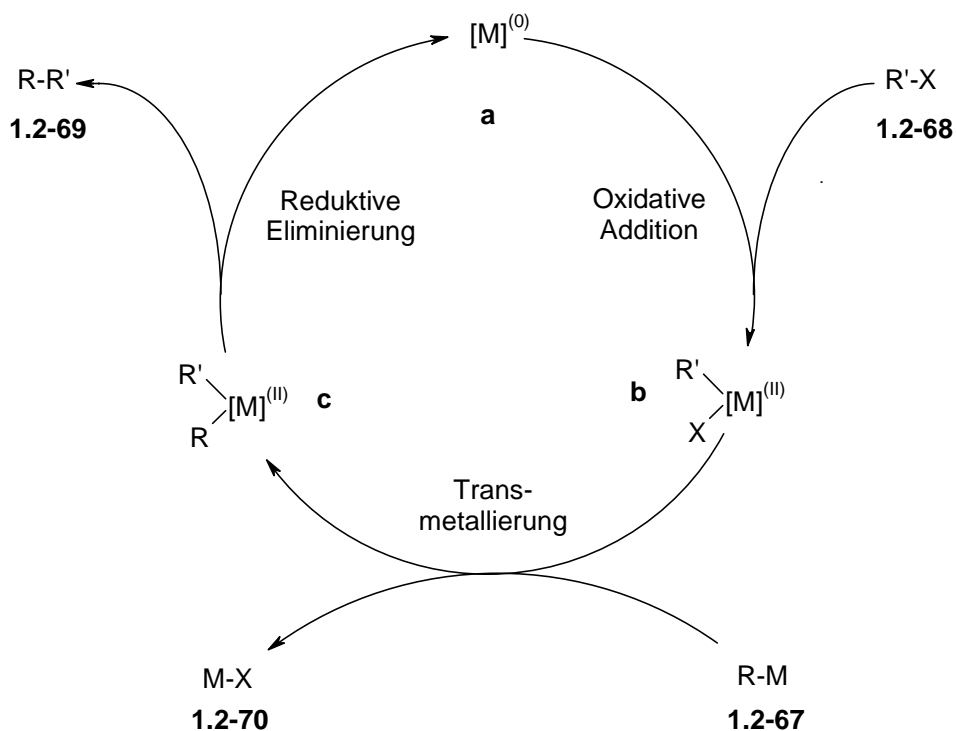
Eine Weiterentwicklung der Rosenmund-von-Braun Reaktion stellt die Stephens-Castro Kreuzkupplung dar (Schema 33).<sup>38</sup>



Schema 33. *Stephens-Castro Kreuzkupplung.*

Bei dieser 1964 erstmals beschriebenen Umsetzung wird ein terminales Alkin **1.2-18** deprotoniert und ein Kupferacetylid **1.2-81** gebildet. Das Kupferacetylid **1.2-81** greift ein Aryliodid **1.2-82** an und knüpft unter Abspaltung des Koppelproduktes Kupfer(I)-Iodid (**1.2-83**) eine neue C-C-Bindung. Es wird so ein aryliertes Alkin **1.2-84** gebildet. Nachteilig hierbei ist die Verwendung einer stöchiometrischen Menge Kupfer.

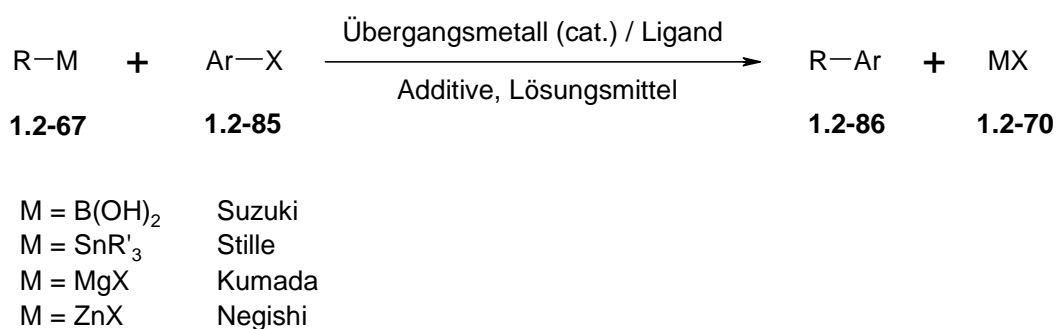
Neben den nun erwähnten stöchiometrischen Kreuzkupplungen wurden ab ca. 1970 übergangsmetallkatalysierte Kreuzkupplungen entwickelt. Der allgemeine Mechanismus einer solchen Kreuzkupplung ist in Schema 34 näher erläutert.



Schema 34. *Allgemeiner Zyklus einer übergangsmetallkatalysierten Kreuzkupplung.*

Ein Kohlenstoffelektrophil **1.2-68** mit einer Abgangsgruppe  $X$  wird oxidativ an den neutralen Metall(0)-Katalysator **a** addiert. Es bildet sich eine zweifach positive Aryl-Metall(II)-Zwischenstufe **b**. Auf diese wird dann im folgenden Transmetallierungsschritt das Kohlenstoffnucleophil **1.2-67** übertragen und das Koppelprodukt **1.2-70** abgespalten. Aus der so gebildeten zweifach substituierten Organometall(II)-Spezies **c** wird nun durch reduktive Eliminierung das Reaktionsprodukt **1.2-69** freigesetzt und der Metall(0)-Katalysator **a** zurückgebildet. Der Zyklus ist so nun geschlossen und kann abermals durchlaufen werden.

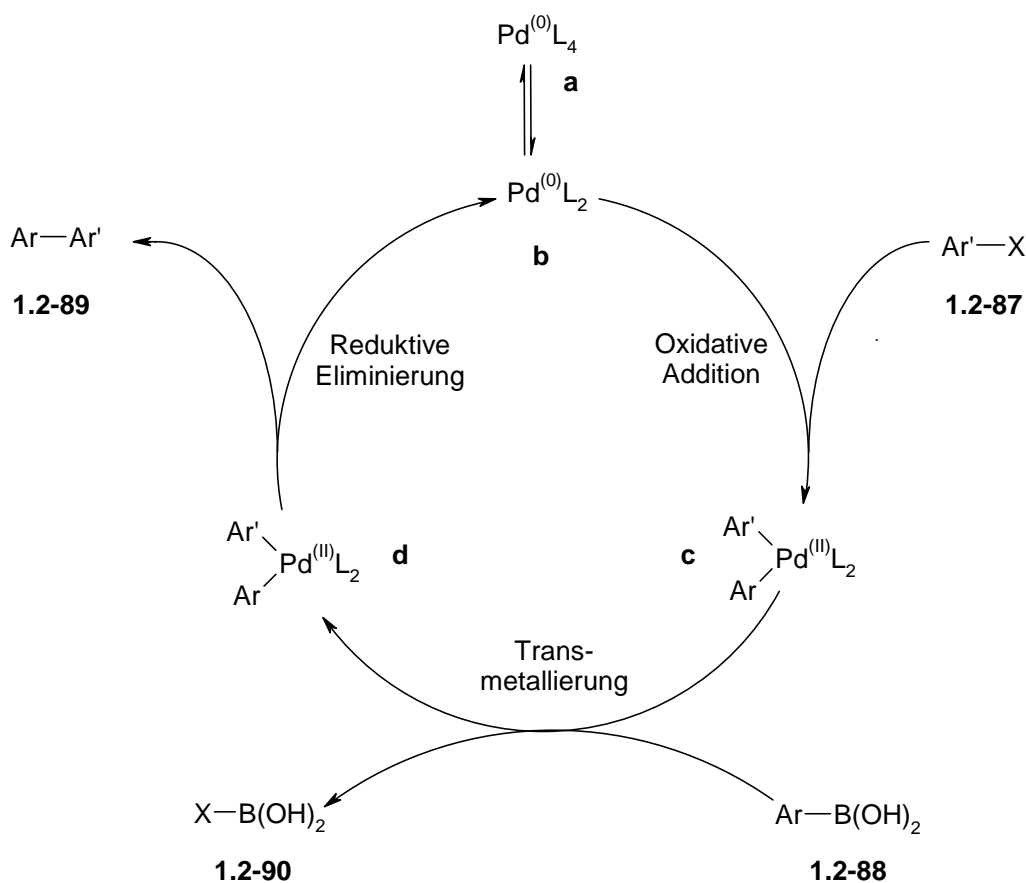
Im Zeitraum von 1970 – 1980 wurden mehrere wichtige übergangsmetallkatalysierte Kreuzkupplungen entwickelt. Diese Methoden verlaufen entsprechend dem allgemeinen Mechanismus einer übergangsmetallkatalysierten Kreuzkupplung, unterscheiden sich aber in dem jeweils verwendeten Kohlenstoffnucleophil (Schema 35).



Schema 35. *Übersicht einiger übergangsmetallkatalysierter Kreuzkupplungen.*

Ein Kohlenstoffnucleophil **1.2-67** reagiert mit einem Kohlenstoffelektrophil **1.2-85** katalysiert durch ein Übergangsmetall unter Knüpfung einer neuen C-C-Bindung zum Produkt **1.2-86** und dem Nebenprodukt, dem Koppelprodukt **1.2-70**.

Die am weitesten verbreitete und bestuntersuchtete Kreuzkupplung ist die Suzuki-Miyaura-Kupplung (Schema 36).<sup>39</sup>



Schema 36. Vereinfachter Katalysezyklus der Suzuki-Miyaura-Kupplung.

Diese 1975 entwickelte Kreuzkupplung verläuft nach einem Mechanismus, ähnlich dem in Schema 34 beschriebenen allgemeinen Kreuzkupplungszyklus ab.<sup>40</sup> Ein neutraler Palladium(0)-Katalysator **a** liegt stabil von vier Liganden koordiniert in der Reaktionslösung vor. Durch Abdissotiation von zwei der Liganden bildet sich der aktive Palladium(0)-Katalysator **b**. An diesen wird ein Arylhalogenid **1.2-87** oxidativ addiert. Es bildet sich die Palladium(II)-Spezies **c**. Auf diese wird dann im folgenden Transmetallierungsschritt der organische Rest der Boronsäure **1.2-88** übertragen und das Koppelprodukt **1.2-90** abgespalten. Aus der so gebildeten zweifach substituierten Organometall(II)-Spezies **c** wird nun das Reaktionsprodukt in Form eines Biaryls **1.2-89** abgespalten und der Metall(0)-Katalysator **b** zurückgebildet.

Die Suzuki-Kupplung ist eine der bedeutendsten chemischen Reaktionen. Sie wird häufig eingesetzt, da sie eine hohe Selektivität, breite Anwendbarkeit und gute funktionelle

Gruppentoleranz aufweist und lagerstabile, ungiftige und robuste Boronsäuren als Kohlenstoffnucleophile verwendet. Sie wurde seit ihrer Entdeckung kontinuierlich weiterentwickelt.<sup>41</sup>

Nachteilig ist nur, dass basenlabile Startmaterialien nicht in der Suzuki-Kupplung umgesetzt werden können. Für den Transmetallierungsschritt ist die Zugabe einer Base notwendig, da die Bor-Kohlenstoffbindung der Boronsäuren einen stark kovalenten Charakter besitzt und nur durch Umwandlung in ein negativ geladenes Borat erfolgreich transmetalliert werden kann.

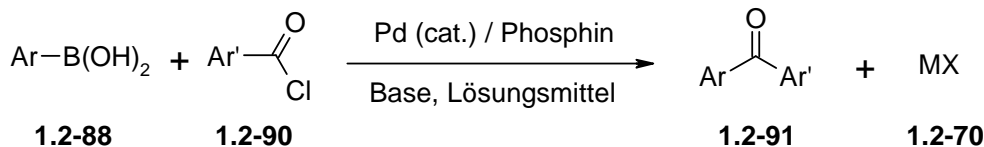
Die 1977 vorgestellte Stille-Kreuzkupplung verwendet Organozinnverbindungen als Kohlenstoffnucleophile.<sup>42</sup> Diese sind ebenso einfach handhabbar und stabil wie die Boronsäuren. Ein Vorteil der Stille-Kupplung ist, dass keine Base für den Transmetallierungsschritt benötigt wird, so dass auch basenlabile Startmaterialien umgesetzt werden können. Nachteilig hingegen ist die hohe Toxizität der verwendeten Zinnorganyle. Trimethylzinnverbindungen sind sehr reaktiv, aber extrem toxisch. Deswegen werden weniger reaktive, aber auch weitaus weniger toxische Tributylzinnverbindungen verwendet.

Die 1972 entwickelte Kumada-Kreuzkupplung nutzt Grignard-Verbindungen als Kohlenstoffnucleophile.<sup>43</sup> Vorteilhaft ist, dass Grignardverbindungen eine sehr hohe Reaktivität besitzen. So können auch  $sp^3$ -hybridisierte Kohlenstoffatome gekoppelt und Nickel als kostengünstigeres alternatives Katalysatormetall genutzt werden. Die hohe Reaktivität ist gleichzeitig auch nachteilig, da so nur eine geringe funktionelle Gruppentoleranz gegeben ist.

Die 1977 veröffentlichte Negishi-Kupplung verwendet Organozinkverbindungen als Kohlenstoffnucleophile.<sup>44</sup> Diese reagieren analog den in der Kumada-Kupplung verwendeten Grignard-Verbindungen, sind aber etwas weniger reaktiv. Dies erhöht die Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen und ermöglicht mildere Reaktionsbedingungen bei immer noch hohen Ausbeuten.

Um Arylketone statt Biarylen durch Kreuzkupplung zu erzeugen, muss eine zusätzliche C=O-Gruppe in die Kreuzkupplung eingeführt werden. Dazu bietet sich an, anstatt eines Arylhalogenides ein Arylcarbonsäurechlorid als Kohlenstoffelektrophil zu verwenden. Durch oxidative Addition an einen Palladiumkatalysator wird eine Acylpalladiumverbindung erzeugt, die dann mit den bekannten Kohlenstoffnucleophilen zum gewünschten Arylketon gekuppelt werden kann.

Dass dies eine erfolgreiche Vorgehensweise darstellt, wurde 1999 von zwei Arbeitsgruppen bewiesen, die so aus Carbonsäurechloriden **1.2-88** und Boronsäuren **1.2-90** Arylketone **1.2-91** unter Abspaltung eines Salzes als Koppelprodukt **1.2-70** erzeugten (Schema 37).<sup>45</sup>

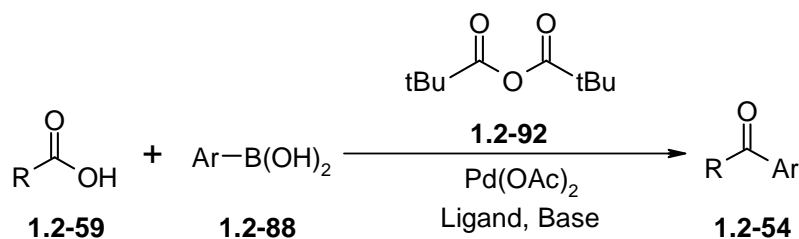


Schema 37. *Generelles Schema einer Arylketonsynthese aus Säurechloriden und Boronsäuren.*

Beide vorgestellten Methoden laufen unter milden Reaktionsbedingungen ab und liefern gute Ausbeuten bei moderater funktioneller Gruppentoleranz.

Auf dieser Grundlage wurden im AK Gooßen neue Methoden der Ketonsynthese entwickelt mit dem Ziel, Ketone direkt aus Carbonsäuren unter milden Bedingungen und mit minimalen Mengen an Abfallprodukten zu erzeugen. Boronsäuren wurden als nucleophiler Kupplungspartner gewählt, da diese einfach verfügbar, gut zugänglich, ungiftig, einfach zu handhaben, lagerstabil und stabil gegenüber Luftsauerstoff und Feuchtigkeit sind. Im Gegensatz zu anderen, gegenüber den meisten funktionellen Gruppen intoleranten Organometallverbindungen wie Lithium-, Magnesium- und Aluminiumorganylen tolerieren Boronsäuren mit ihrer niedrigeren Reaktivität eine Vielzahl funktioneller Gruppen. Ihre Kreuzkupplung mit Elektrophilen ist deshalb aber nur in Gegenwart eines Katalysators möglich. Als Kohlenstoffelektrophile zur Acylierung der Boronsäuren wurden Anhydride verwendet. Diese sind nicht umweltschädlicher als die ursprünglichen Carbonsäuren und lassen sich leicht aus diesen erzeugen. Der postulierte Katalysezyklus ähnelt dem der palladiumkatalysierten Kupplungen von Säurechloriden und Boronsäuren (vgl. Schema 37).

In einer ersten Methode wurden die Carbonsäuren **1.2-59** *in situ* mit Pivalinsäureanhydrid (**1.2-92**) in gemischte Anhydride überführt. Diese ließen sich in Gegenwart eines Palladium-Katalysators mit Arylboronsäuren **1.2-88** selektiv zu den entsprechenden Ketonen **1.2-54** umsetzen. Aufgrund des sterischen Anspruchs von reinen bzw. gemischten Pivalinsäureanhydriden wurden keine *tert.*-Butylketone als Produkte beobachtet (Schema 38).<sup>46,47</sup> Die Anwendungsbreite der Methode ist groß und die erzielten Ausbeuten durchgehend gut.

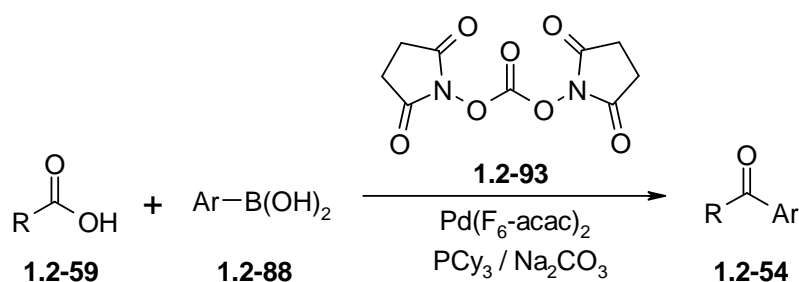


Schema 38. *Palladiumkatalysierte Kupplung von Carbon- und Boronsäuren zu Ketonen in Gegenwart von Pivalinsäureanhydrid.*

Vorteile dieser Methode sind die einfache Durchführbarkeit, der Verzicht auf toxische Chemikalien, die Verwendung ungiftiger, kommerziell erhältlicher Chemikalien, die große Anwendungsbreite, und die minimale Abfallerzeugung.

Nachteilig ist, dass Alkylboronsäuren nicht zu Alkyl-Arylketonen umgesetzt werden konnten, azide Arylcarbonsäuren nur reduzierte Ausbeuten und basische Stickstoffheterozyklische Carbonsäuren gar keine Ausbeuten ergaben. Außerdem musste der Phosphinligand auf die eingesetzte Carbonsäure abgestimmt werden.

Eine zweite Methode zur Synthese von Ketonen **1.2-54** aus Carbonsäuren **1.2-59** und Boronsäuren **1.2-88** verwendet *N,N'*-Disuccimidylcarbonat (DSC, **1.2-93**) als Reagenz zur *in situ* Aktivierung der Carbonsäuren (Schema 39).<sup>48</sup> Als aktivstes und selektivstes Katalysatorsystem für diese Umsetzung wurde ein Gemisch aus Palladiumhexafluoroacetylacetonat, Tricyclohexylphosphin und Natriumcarbonat identifiziert.

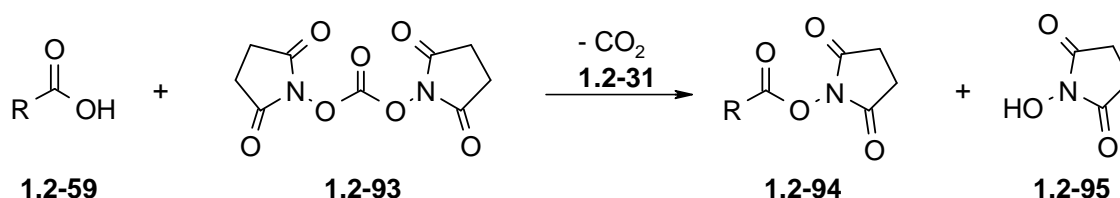


Schema 39. *Palladiumkatalysierte Kupplung von Carbon- und Boronsäuren zu Ketonen in Gegenwart von DSC.*

Bei dieser Reaktion werden aus Carbonsäuren **1.2-59** und *N,N'*-Disuccimidylcarbonat (**1.2-93**) intermediär aktivierte Carbonsäure-*N*-Hydroxysuccinimidylester **1.2-94** erzeugt und dabei lediglich Kohlendioxid (**1.2-31**) und *N*-Hydroxysuccinimid (NHS) (**1.2-95**) als



Nebenprodukte gebildet (Schema 40). NHS ist nicht toxisch, gut wasserlöslich und somit vollständig und einfach von den Arylketonprodukten abtrennbar. Eine analoge Reaktion mit Dicyclohexylcarbodiimid DCC (**1.2-93**) lieferte die gewünschten Ketone zwar in guten Ausbeuten, aber der gebildete Harnstoff war wesentlich schwerer abzutrennen.



Schema 40. Umsetzung von Carbonsäuren mit Disuccinimidylcarbonat.

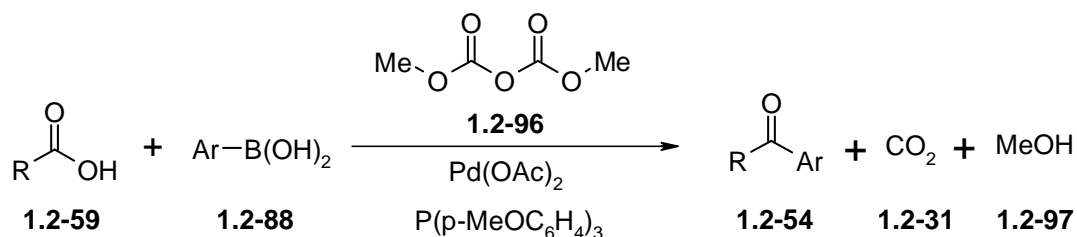
Eine einfache wässrige Aufarbeitung erlaubt die vollständige Entfernung des gebildeten Koppelproduktes *N*-Hydrosuccinimid (**1.2-95**). Katalysatorrückstände können durch eine Filtration über Kieselgel und Celite entfernt werden.

Ein weiterer großer Vorteil der DSC-Eintopfreaktion liegt in ihrer großen Anwendungsbreite. Es wird eine noch größere Zahl an empfindlichen funktionellen Gruppen toleriert als bei der Reaktion mit Pivalinsäureanhydrid. Säureempfindliche Verbindungen wie  $\beta$ -Hydroxybuttersäure und auch stickstoffhaltige heterozyklische Carbonsäuren können umgesetzt werden. Letzteres ist vorteilhaft, da viele Wirkstoffe in Arzneimitteln und Pflanzenschutzmitteln stickstoffhaltige Heterozyklen enthalten.

Nachteilig erwiesen sich die höhere Empfindlichkeit gegenüber der Reaktionsführung. Spuren von Luftsauerstoff oder eine geringe Abweichung der Menge, Korngröße oder Trockenheit des Natriumcarbonats führten zum Verlust der Katalysatoraktivität.

Das neu entwickelte Verfahren stellt eine gute Alternative zu traditionellen Methoden der Ketonsynthese wie der Umsetzung von Weinreb-Amiden oder Säurechloriden in Additions-Eliminierungsreaktionen dar, die oft wesentlich mehr Reaktionsschritte erfordern. Es ist auch das erste Beispiel für den Einsatz von Peptid-Kupplungsreagenzien in palladiumkatalysierten Reaktionen.

Als dritte Methode zur Aktivierung von Carbonsäuren und ihrer Kupplung mit Boronsäuren wurde ihre Überführung in gemischte Kohlensäure-Anhydride mit Dimethyldicarbonat beschrieben (Schema 41).<sup>49</sup>



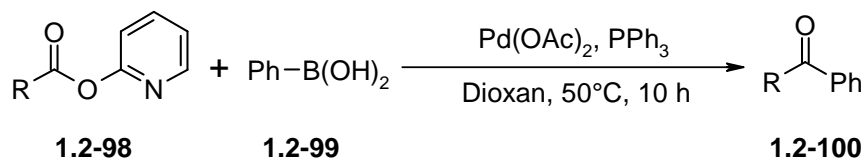
Schema 41. *Palladiumkatalysierte Kupplung von Carbon- und Boronsäuren zu Ketonen in Gegenwart von Dimethyldicarbonat.*

Bei dieser Umsetzung wird statt Pivalinsäureanhydrid das preisgünstige Dimethyldicarbonat (**1.2-96**) als Kupplungsreagenz eingesetzt. Vorteilhaft an der Methode ist, dass im Verlauf der Reaktion nur die flüchtigen Kopplungsprodukte Kohlendioxid (**1.2-31**) und Methanol (**1.2-97**) gebildet werden. Diese bereiten bei der Abtrennung keinerlei Probleme. Außerdem sind die verwendeten Palladium / Triarylphosphinkatalysatoren robuster und einfacher verwendbar als das Tricyclohexylphosphin in der DSC-Methode. Weiter Vorteile dieser Reaktion sind der niedrige Preis des Aktivierungsreagenzes, die unkomplizierte Durchführbarkeit der Reaktionen und die einfach durchzuführende Aufarbeitung der Produkte.

Da die intermediär gebildeten Carbonsäure-Kohlensäure-Anhydride eine höhere Aktivität als die Carbonsäure-Pivalinsäure-Anhydride aufweisen, werden bei den aromatischen Carbonsäuren höhere Ausbeuten erhalten.

Diese höhere Reaktivität schränkt aber auch gleichzeitig die Anwendungsbreite der Dimethyldicarbonatmethode ein, da ihre Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen eingeschränkter ist als bei der Pivalinsäureanhydridvariante oder der DSC-Methode. Für die Umsetzung empfindlicher Substrate in kleinen Maßstäben ist somit die DSC-Methode weiterhin die Methode der Wahl.

Parallel zu diesen Arbeiten von Gooßen et al. wurden weitere Ketonsynthesen entwickelt, in denen die Carbonsäuren auf unterschiedliche Weise aktiviert werden. Chatanis Ansatz verwendet dazu *ortho*-Hydroxypyridylester (Schema 42).<sup>50</sup>

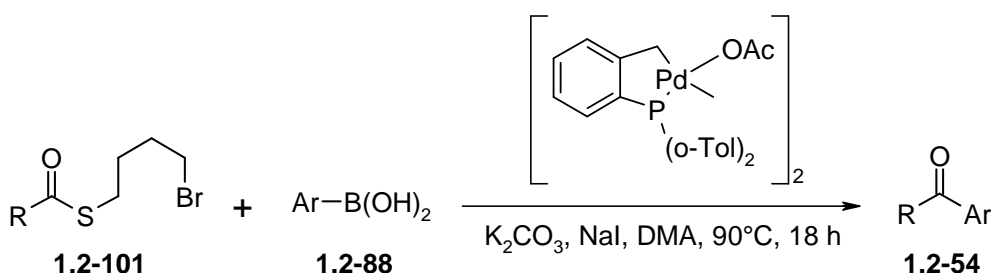


Schema 42. *Palladiumkatalysierte Kupplung von Hydroxypyridylestern und Phenylboronsäuren zu Ketonen.*

Diese Methode stellt eine Erweiterung der NHS-Aktivestermethode aus dem AK Gooßen dar. Es werden präformierte *ortho*-Hydroxypyridylester **1.2-98** zur Aktivierung der Carbonsäuren verwendet und mit Phenylboronsäure (**1.2-99**) zur Phenylketonen **1.2-100** gekuppelt. Die Koordination des Stickstoffatoms der Abgangsgruppe des Aktivesters an das Palladium erlaubt hier gute Umsätze auch mit einem einfachen Katalysatorsystem, bestehend aus Palladiumacetat und Triphenylphosphin.

Aus den veröffentlichten Beispielen wird deutlich, dass auch mit dieser Methode keine heterozyklischen oder unreaktiven Arylcarbonsäuren umgesetzt werden können. Weiterhin als nachteilig erweist sich, dass die Carbonsäuren nicht *in situ* aktiviert werden können.

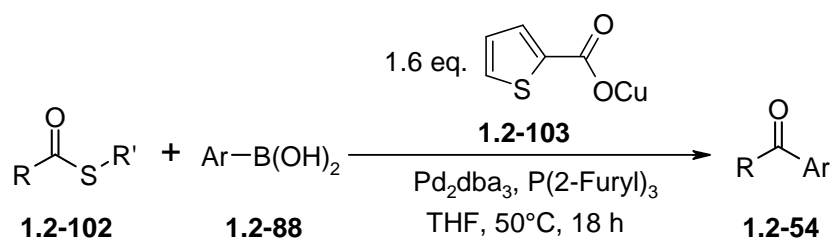
Die palladiumkatalysierte Ketonsynthese nach Liebeskind und Srogl verwendet Thioester als aktivierte Carbonsäurederivate. Thioester stellen durch die höhere Acidität des Schwefelatoms bessere Abgangsgruppen als Carbonsäureester oder Carbonsäureanhydride dar. Liebeskind et al. verwendeten zunächst eine Methode mit Alkylbromidthioestern (Schema 43).<sup>51</sup>



Schema 43. *Palladiumkatalysierte Kupplung von Thioestern und Boronsäuren zu Ketonen.*

Diese Alkylbromidthioester **1.2-101** wurden durch Natriumiodid in die reaktiveren Iodanaloga umgewandelt, welche dann mit Boronsäuren **1.2-88** palladiumkatalysiert zu Ketonen **1.2-54** gekuppelt wurden. Die Anwendungsbreite der Methode ist aber auf wenige Verbindungen beschränkt. Heteroarylverbindungen und unreaktive Carbonsäuren werden nicht umgesetzt.

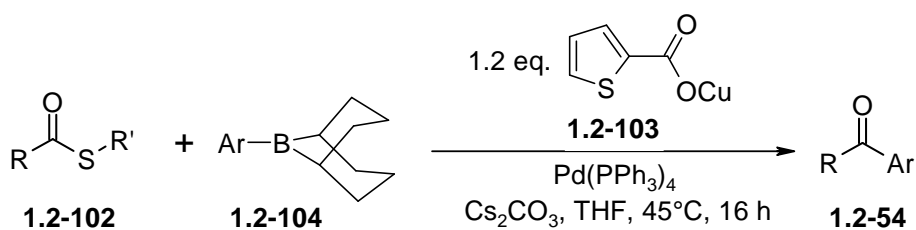
Eine weitere Methode von Liebeskind et al. arbeitet mit Thiophenylestern und stöchiometrischen Mengen an Kupferthiophenylcarboxylat (Schema 44).<sup>52</sup>



Schema 44. *Palladiumkatalysierte, basenfreie Kupplung von Thioestern und Boronsäuren zu Ketonen in Gegenwart überstöchiometrischer Mengen von Kupfer-(I)-thiophenylcarboxylaten.*

In dieser Reaktion werden die Carbonsäuren **1.2-59** in Thiophenylester **1.2-102** überführt und anschließend in Gegenwart eines Palladiumkatalysators und einer stöchiometrischen Menge Kupferthiophenylcarboxylat (**1.2-103**) mit Boronsäuren **1.2-88** zu den Ketonen **1.2-54** umgesetzt. Diese Umsetzung toleriert eine große Zahl verschiedener funktioneller Gruppen, sogar freie Carbonsäuren, und ist noch breiter anwendbar als die DSC-Methode.

Liebeskind et al. veröffentlichten später noch eine Weiterentwicklung obiger Methode (Schema 45).<sup>53</sup>

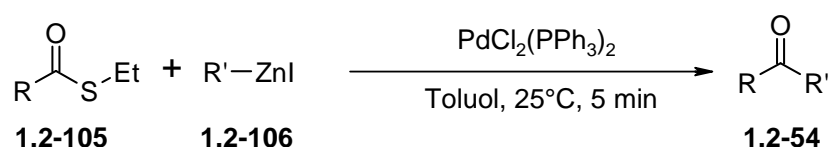


Schema 45. *Weiterentwickelte palladiumkatalysierte Kupplung von Thioestern und Boronsäuren zu Ketonen.*

Durch Einsatz von sterisch anspruchsvolleren 9-BBN-Boronsäuren **1.2-104** und einer erhöhten Menge an Kupferthiophenylcarboxylat (**1.2-103**) erweiterte sich die Anwendbarkeit

der Methode. Es konnten nun auch Alkylboronsäuren umgesetzt werden. Der größte Nachteil aller dieser Methoden ist die Verwendung einer stöchiometrischen Menge Kupfer.

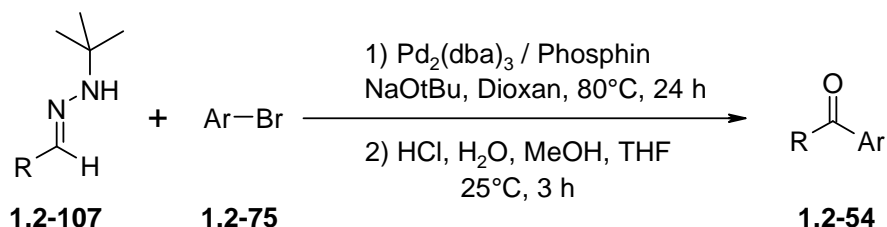
Die 2000 vorgestellte Fukuyama-Kupplung verwendet Ethylthioester **1.2-105** als Substrate und koppelt diese mit Zinkorganylen **1.2-106** zu Ketonen **1.2-54** (Schema 46).<sup>54</sup>



Schema 46. Ketonsynthese nach Fukuyama.

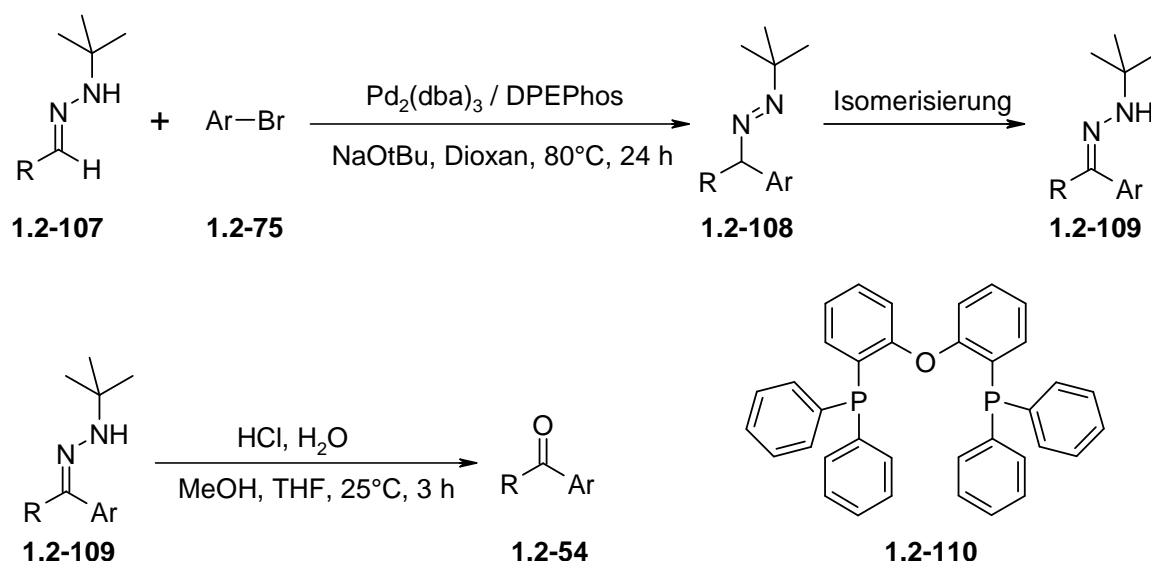
Vorteile dieser Methode sind die hohe Selektivität, die milden Reaktionsbedingungen, die hohe funktionelle Gruppentoleranz, die kurzen Reaktionszeiten im Minutenbereich sowie die Durchführbarkeit bei Raumtemperatur. Biotin wurde unter Verwendung der Fukuyama-Kupplung im Schlüsselschritt zum Einbau der Seitenkette synthetisiert.<sup>55</sup>

Eine weitere Methode, die Ketone unter der Verwendung von Hydrazonen als Acylanionäquivalente darstellt, wurde 2006 von Hartwig et al. vorgestellt (Schema 47).<sup>56</sup>



Schema 47. Ketonsynthese nach Hartwig.

Bei dieser zweistufigen Reaktion wird ein Hydrazon **1.2-107** mit einem Arylbromid **1.2-75** umgesetzt und zu einem Keton hydrolysiert **1.2-54** (Schema 48).

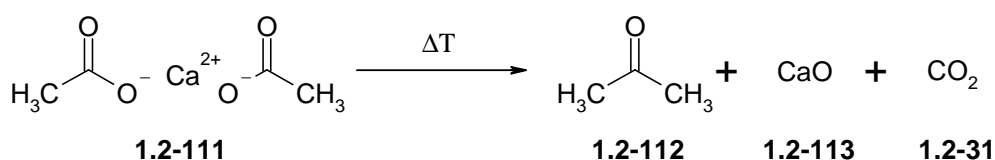


Schema 48. *Mechanismus der Ketonsynthese nach Hartwig.*

Zunächst wird ein *tert.*-Butylhydrazon **1.2-107** durch ein Arylbromid **1.2-75** in einer palladiumkatalysierten Kreuzkupplung aryliert und zu einer Azoverbindung **1.2-108** umgesetzt. Diese isomerisiert zu einem Hydrazon **1.2-109**, welches dann durch saure Hydrolyse in das gewünschte Keton **1.2-54** überführt werden kann (Schema 48). Als Katalysatorsystem wird eine Mischung von 2.5 mol% Palladiumdibenzylidenacetone mit 5 mol% des Liganden DPEPhos (**1.2-110**) verwendet. Die Reaktion zeigt sich tolerant gegenüber vielen funktionellen Gruppen wie Ketonen, Estern, Amiden und TBS-geschützten Alkoholen. Ebenfalls werden Heteroarylcarbonsäuren umgesetzt. Verbindungen mit enolisierbaren Wasserstoffatomen wie *para*-Bromoacetophenon werden nicht umgesetzt.

## 1.2.6 Decarboxylierende Ketonisierungen

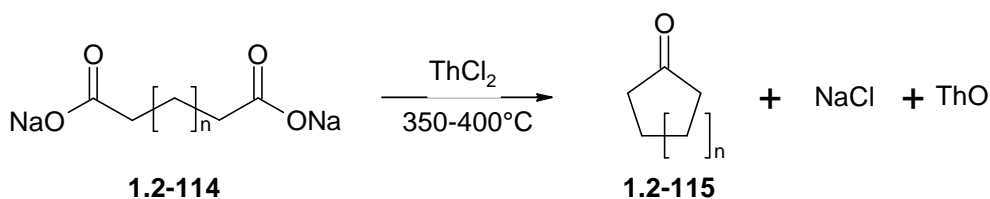
Die Acetatpyrolyse ist eine der ältesten bekannten Reaktionen zur Darstellung von Ketonen. Diese Methode wurde schon von C. Friedel 1858 beschrieben.<sup>83</sup> Calciumacetat (**1.2-111**) wurde unter Luftabschluss auf 450 – 500°C erhitzt und das gebildete Aceton (**1.2-112**) destillativ abgetrennt. Als Nebenprodukte fielen Calciumoxid (**1.2-113**) und Kohlendioxid (**1.2-31**) an. Diese Methode wurde von ca. 1890 bis 1950 im industriellen Maßstab zur Herstellung von Aceton genutzt (Schema 49). Verdrängt wurde sie erst mit dem Aufkommen des Cumolhydroperoxidverfahrens zur Phenolherstellung, bei dem große Mengen von Aceton als Nebenprodukt anfallen.



Schema 49. *Acetonsynthese aus Calciumacetat.*

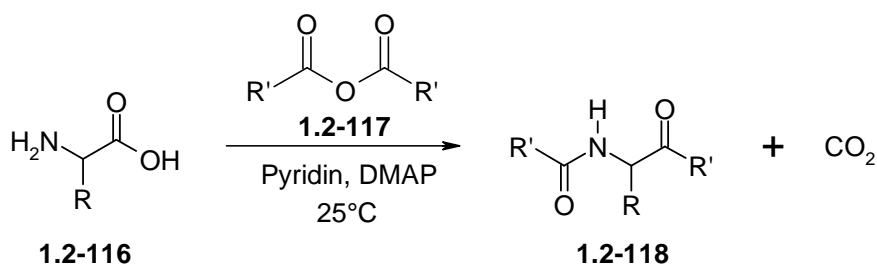
Die trockene Calciumacetatdestillation war schwierig durchzuführen, energieaufwändig und hatte Ausbeuteverluste.<sup>57</sup> Bis heute wurden zahlreiche Weiterentwicklungen vorgestellt, die überwiegend mit der Überleitung von aliphatischen Carbonsäuren über Metall- / Metalloxid-Festphasenkatalysatoren in der Gasphase bei Temperaturen von 400 - 700°C arbeiten.

Eine weitere Methode ist die 1926 erstmals vorgestellte Ruzicka Großringsynthese (Schema 50). Dabei handelt es sich um eine decarboxylative Synthese von zyklischen Ketonen mit Ringgrößen von 5 bis 17 Kohlenstoffatomen aus Dicarbonsäuren.<sup>58</sup> Diese Synthese ermöglichte erstmals die Herstellung zyklischer Ketone mit Ringgrößen jenseits der bis dato bekannten 5-, 6- und 7-Ringe.



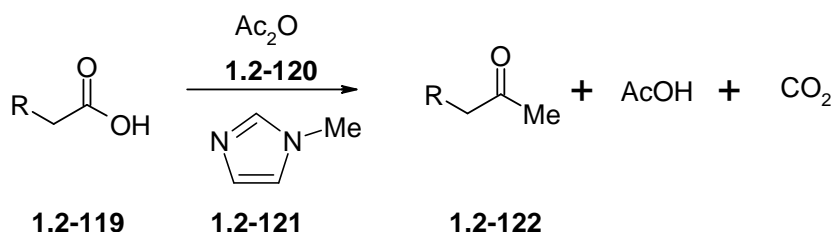
Schema 50. *Ruzicka Synthese von zyklischen Ketonen.*

Die Dakin-West-Reaktion war ursprünglich eine 1928 entwickelte Reaktion, die aus Aminosäuren **1.2-116** und Anhydriden **1.2-117** in einem komplexen Mechanismus mit mehreren Zwischenschritten, durch *N*-Acylierung, Bildung eines gemischten Anhydrids, Zyklisierung, Umlagerung und Decarboxylierung ein Ketoamid **1.2-118** erzeugt (Schema 51).<sup>59</sup> Dieses Ketoamid wird aber immer als Racemat erhalten.



Schema 51. *Synthese von Ketoamiden durch Dakin-West Reaktion.*

Eine neuere, 2006 veröffentlichte Variante der Dakin-West Reaktion erzeugt aus enolisierbaren Carbonsäuren wie  $\beta$ -Arylcarbonsäuren **1.2-119** und Anhydriden unter Zusatz von Methylimidazol (**1.2-121**) durch Decarboxylierung Ketone **1.2-122** (Schema 52).<sup>60</sup>



Schema 52. *Moderne Variante der Dakin-West Reaktion.*

Aus Essigsäureanhydrid (**1.2-120**) und Methylimidazol (**1.2-121**) wird in einem Zwischenschritt das Alkylierungsreagenz 1-Acyl-3-methylimidazoliumacetat gebildet.

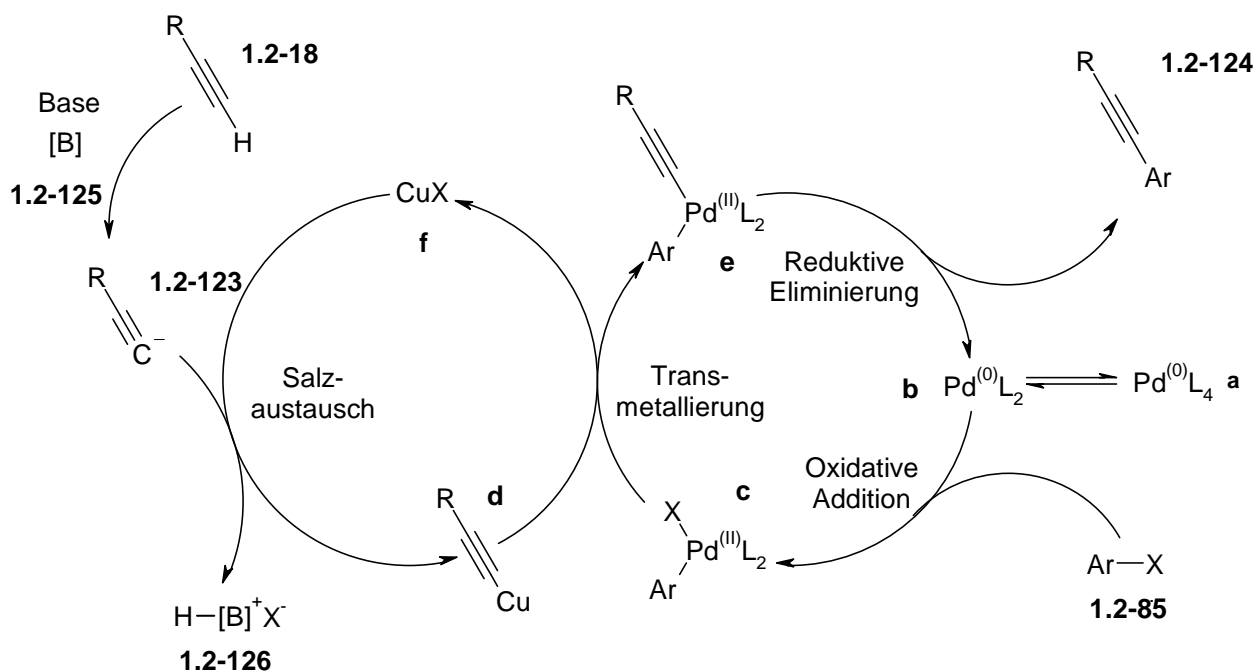


Vorteilhaft ist, dass bisher der Dakin-West-Reaktion unzugängliche Substrate wie Dihydrozimtsäure nun zum Methylketon umgesetzt werden können. Nachteil dieser Methode ist die geringe Anwendungsbreite und die Beschränkung auf Methylketone als Produkte.

### 1.2.7 Bimetallisch katalysierte Kreuzkupplungen

Die bis hierher vorgestellten Kreuzkupplungen sind alle katalytisch in nur einem Metall. Das organometallische Kohlenstoffnucleophil hingegen wird immer in stöchiometrischer Menge eingesetzt. Eine große Verbesserung wäre eine Reaktion, bei der das Kohlenstoffnucleophil im Verlauf der Umsetzung selbst erzeugt wird. Solch eine Reaktion wäre katalytisch in beiden beteiligten Metallen.

Eine solche bimetallisch katalytische Weiterentwicklung der in Schema 33 vorgestellten, in Kupfer stöchiometrischen Stephens-Castro-Kupplung stellt die 1975 entwickelte Sonogashira-Kupplung dar. Bei dieser Umsetzung werden keine präformierten Kohlenstoffnucleophile verwendet, sondern das Kohlenstoffnucleophil wird *in situ* erzeugt. Kupfer und Palladium werden in katalytischen Mengen eingesetzt. Die zwei Katalysezyklen der beiden Metalle sind ineinander verzahnt (Schema 53).

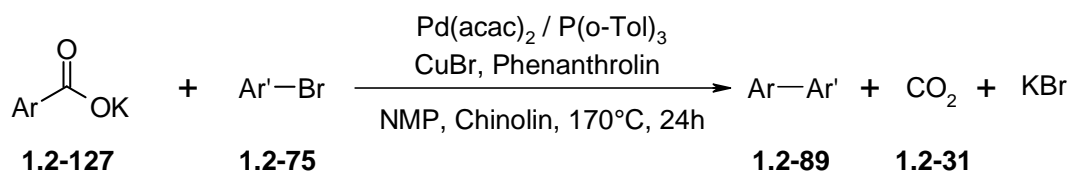


Schema 53. Katalysezyklus der Sonogashira-Kupplung.

Das Alkin **1.2-18** wird durch Koordination an in der Reaktionsmischung enthaltene Kupfer(I)-Ionen im  $pK_A$ -Wert von 30 auf 9 abgesenkt. So kann es von der Base **1.2-125** deprotoniert und in das Acetylid **1.2-123** überführt werden. Dieses reagiert zunächst im kupferseitigen Zyklus in einer Ligandenmetathese mit einem Cu(I)-Salz-Katalysator **f** zu einem Kupferacetylid **d**. Auf der Palladiumseite des Zyklus wird aus der stabilen vierfach

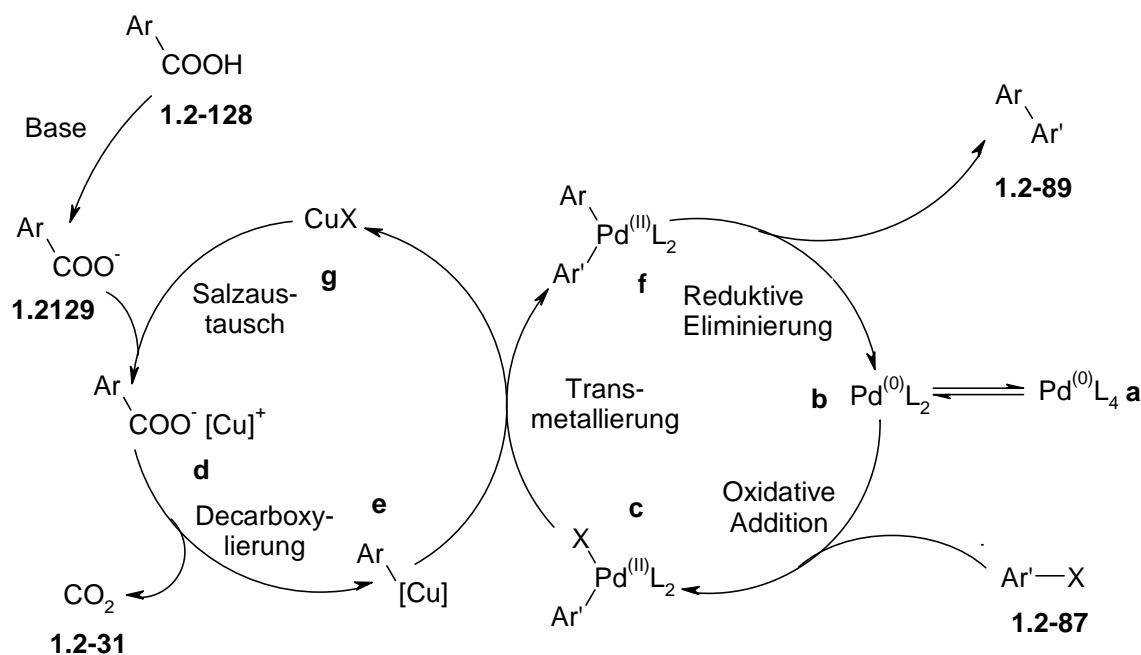
koordinierten Palladium(0)-Vorstufe **a** zunächst die zweifach koordinierte Palladium(0)-Spezies **b** erzeugt. An diese wird dann ein Arylhalogenid **1.2-85** oxidativ addiert. Es bildet sich die Palladium(II)-Spezies **c**. Auf diese wird dann im folgenden Transmetallierungsschritt das *in situ* erzeugte Kupferacetylid **d** übertragen, die Aryl-Alkyl-Palladium(II)-Spezies **e** gebildet und der Kupfer(I)-Halogenidkomplex **f** abgespalten. Aus der so gebildeten zweifach substituierten Organometall(II)-Spezies **e** wird nun das Reaktionsprodukt **1.2-124** freigesetzt und der Palladium(0)-Katalysator **b** zurückgewonnen.

Anstatt der Verwendung eines Kupferacetylids kann man die organometallische Kupferspezies auch auf anderen Wegen erzeugen. Die 2006 vorgestellte Biarylsynthese von Gooßen et al. ist dafür ein gutes Beispiel.<sup>61</sup> Diese Methode nutzt die kupferkatalysierte Decarboxylierung von Kaliumarylcaboxylaten **1.2-127**. Die dadurch *in situ* erzeugten Organokupferverbindungen können dann als Kohlenstoffnucleophile in einer palladiumkatalysierten Kreuzkupplung mit einem Arylbromid **1.2-75** zur C-C-Bindungsknüpfung und Synthese eines Biaryls **1.2-89** genutzt werden (Schema 54).



Schema 54. *Biarylsynthese nach Gooßen et al.*

Diese Methode verläuft nach einem bimetallischen Katalysezyklus ähnlich dem der Sonogashirakupplung, beinhaltet aber einen zusätzlichen Decarboxylierungsschritt zur Erzeugung des Kohlenstoffnucleophils (Schema 55).



Schema 55. Katalysezyklus der Biarylsynthese von Goossen et al.

Die Arylcarbonsäure **1.2-128** wird durch die in der Reaktionsmischung enthaltene Base deprotoniert und in das Arylcarboxylat **1.2-129** überführt. Dieses reagiert zunächst im kupferseitigen Zyklus in einer Salzmetathesereaktion mit einem Cu(I)-Komplex-Katalysator **g** zu einem Kupfercarboxylat **d**. Auf der Palladiumseite des Zyklus wird wiederum aus der stabilen vierfach koordinierten Palladium(0)-Vorstufe **a** zunächst die reaktivere zweifach koordinierte Palladium(0)-Spezies **b** erzeugt. An diese wird dann das Arylhalogenid **1.2-87** oxidativ addiert. Es bildet sich die Palladium(II)-Spezies **c**. Auf diese wird dann im folgenden Transmetallierungsschritt die aus Decarboxylierung des Kupfercarboxylates **d** *in situ* erzeugte Aryl-Kupferspezies **e** übertragen. So wird durch Transmetallierung die Aryl-Aryl-Palladium(II)-Spezies **f** gebildet und der Kupfer(I)-Salzkomplex-Katalysator **g** zurückgewonnen. Aus der so gebildeten zweifach Aryl-substituierten Organopalladium(II)-Spezies **f** wird nun als Reaktionsprodukt das Biaryl **1.2-89** freigesetzt und der Palladium(0)-Katalysator **b** zurückgebildet. Im Decarboxylierungsschritt von **d** zu **e** wird nur Kohlendioxid (**1.2-31**) als Abfallprodukt freigesetzt.

Diese Methode ist selektiv, atomökonomisch und abfallarm. Sie verwendet einfach handhabbare, Luft und Wasser unempfindliche, langzeitstabile, gut lagerfähige und leicht zugängliche Carbonsäuren als Substrate anstatt stöchiometrischer Mengen teurer, empfindlicher oder giftiger Kohlenstoffnucleophile wie Zinn-, Zink-, Magnesium-, oder Kupferverbindungen oder Boronsäuren. Sie ist tolerant gegenüber vielen funktionellen Gruppen und kann ein breites Spektrum an Substraten umsetzen.

Anfängliche Nachteile der ersten Generation der Biarylsynthese waren die hohe Reaktionstemperatur von 170°C, sowie sich im Verlauf der Umsetzung aufbauende hohe Konzentrationen des Salzmetatheseproduktes Kaliumbromid, welche inhibierend auf den Kupfer-Decarboxylierungskatalysator wirkten, wenn keine mit einer polaren Gruppe wie der Nitrogruppe *ortho*-substituierte Carbonsäure verwendet wurde. Eine koordinierende Gruppe in Nachbarschaft zur Carboxylgruppe befördert den Decarboxylierungsschritt stark und verhindert eine Inhibierung durch das im Verlauf der Reaktion gebildete Kaliumbromid.

Durch kontinuierliche Weiterentwicklung wurden diese Nachteile jedoch überwunden. Es konnte durch Optimierung des Phosphinkatalysators die Reaktion von teuren Aryliodiden und Arylbromiden auf kostengünstigere und in der industriellen Anwendung weit verbreitete Arylchloride erweitert werden.<sup>62</sup>

Es konnte durch Änderung der Abgangsgruppe von stark koordinierenden Halogeniden zu schwach koordinierenden Trifluoromethansulfaten<sup>63</sup> oder *para*-Toluolsulfonaten<sup>64</sup> die Inhibierung des Kupferkatalysators durch das Salzmetatheseprodukt vermieden werden. So konnten nun auch *meta*- und *para*-substituierte Carbonsäuren und Carbonsäuren ohne koordinierende Gruppen in *ortho*-Position zur Carboxylgruppe umgesetzt werden.

Durch Umstellung der Reaktionsführung von thermischer im Heizblock auf Mikrowellenheizung im Mikrowellenreaktor konnte die Reaktionsdauer 24 h auf 5 min verkürzt werden.<sup>65</sup>

Theoretische Berechnungen von Gooßen et al. ergaben, dass eine Absenkung der hohen Reaktionstemperaturen durch eine Änderung des decarboxylierend wirkenden Metallions von Kupfer zu Silber oder Gold möglich wäre.<sup>66</sup> Dies wurde durch nachfolgende Experimente bestätigt, eine silberkatalysiert decarboxylierende Variante der palladiumkatalysierten Biarylsynthese, die bei auf 120-130°C verringerten Reaktionstemperaturen verläuft, wurde entwickelt.<sup>67</sup>

Bei dieser Methode kommen Aryltrifluoromethansulfonate zum Einsatz, da Silberionen in Gegenwart von Halogenidionen, welche bei der Verwendung von Arylhalogeniden entstehen würden, als unreaktive Silberhalogenide ausgefällt würden.

### 1.2.8 Optimierung von Reaktionen und Entwicklung neuer Reaktionen

Zur Verbesserung bekannter Reaktionen und zur Entwicklung neuer Umsetzungen ist die Durchführung von Versuchsreihen die Methode der Wahl. Darunter versteht man das gleichzeitige Durchführen einer definierten Zahl von Experimenten, bei denen die zu untersuchenden Reaktionsparameter variiert werden.

Bei der Entwicklung neuer chemischer Reaktionen wird zunächst versucht, das erwünschte Produkt zu erhalten. Erst wenn dieses auch nur in geringen Ausbeuten wenn überhaupt, gebildet wurde ist, kann mit der Optimierung der neuen Methode begonnen werden.

Ziele der Optimierung können eine hohe Ausbeute, eine hohe Selektivität, niedriger Energieverbrauch, eine Umstellung von stöchiometrischer auf katalytische Reaktionsführung, die Verbesserung der Atomökonomie, die Verringerung der Abfallmengen, das Ersetzen toxischer durch ungiftige Reagenzien, die Verringerung der Reaktionsdauer, die Vereinfachung der Aufreinigung und die Verringerung des Chemikalienverbrauchs sein.

Diese Verbesserungen erreicht man durch Variation der Reaktionsparameter. Zu diesen Zählen physikalische Parameter wie der Druck, die Temperatur, die Art der Energiezufuhr zum Heizen und die Reaktionsdauer.

Eine Erhöhung des Druckes bewirkt eine Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit bei gasförmigen oder siedenden Startmaterialien. Weiterhin ermöglicht eine Reaktionsführung unter Überdruck, die Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels zu erhöhen. Eine höhere Reaktionstemperatur wiederum verkürzt die Reaktionsdauer, kann aber auch zu vermehrten Nebenreaktionen oder zur Zersetzung des gebildeten Produktes führen.

Die Wahl der verwendeten Temperatur stellt somit einen Kompromiss aus Dauer, Ausbeute und Selektivität dar. Durch Umstellung der Energiezufuhr von konventionellem Heizen auf Mikrowellenbestrahlung können drastische Verkürzungen der Reaktionsdauer von Tagen auf Minuten erreicht werden und somit die Zahl der pro Tag durchgeführten Reihenversuche vervielfacht werden.

Zu den chemischen Parametern zählen die Art und Menge des verwendeten Lösungsmittels, der verwendeten Additive, das eingesetzte Katalysatorsystem und im weiteren auch die verwendeten Startmaterialien. Hierbei wird zunächst angestrebt, eine Umsetzung von stöchiometrisch auf katalytisch umzustellen. Ist dies erreicht, sollen höchstmögliche

Ausbeuten und Selektivitäten bei Verwendung geringstmöglicher Mengen an Katalysatoren, Liganden, Additiven und Lösungsmitteln erreicht werden. Wenn möglich, sollten teure Chemikalien durch kostengünstige ersetzt werden. Die Reproduzierbarkeit der durchgeführten Reaktionen muss schließlich bei jeder durchgeführten Versuchsreihe fortlaufend sichergestellt, überprüft, nachgewiesen und dokumentiert werden. Ebenfalls sehr wichtig ist der Aufarbeitungsschritt. Er soll mit möglichst wenig Energie- und Chemikalienverbrauch möglichst schnell durchzuführen sein.

Um alle diese sich zum Teil widersprechenden Ziele zu erreichen, müssten theoretisch alle Kombinationen jedes der obengenannten Parameter gegen jeden untersucht werden.

Da dies zu einer utopisch hohen Zahl von durchzuführenden Reaktionen führen würde, wird bei vorgegebenen Startmaterialien und Vorhandensein des gewünschten Reaktionsproduktes zweckmäßigerweise zunächst immer nur ein einzelner Parameter in definierten Schritten variiert und dessen Auswirkungen bestimmt.

Dazu muss eine leistungsfähige Analytik vorhanden sein, die die Ergebnisse der durchgeführten Optimierungsschritte der vielen Versuchsreihen auch aus kleinsten Produktmengen sicher, schnell, verlässlich und jederzeit reproduzierbar bestimmen kann.

Im Arbeitskreis Gooßen werden zur Ausbeuteermittlung chromatographische Methoden verwendet. Die Gaschromatographie (GC) unter Verwendung von internem Standard, korrigiert über aufgenommene Responsefaktoren und den Vergleich mit isolierten Ausbeuten, liefert gute Ergebnisse bei kleinen, im Bereich bis 300°C siedenden, nicht zu temperaturempfindlichen Molekülen. Ergänzend dazu wird die Hochdruckflüssigchromatographie (HPLC) verwendet für Produkte, die nicht die Anforderungen für die GC-Analytik erfüllen.

Die Identität und Struktur der erhaltenen Reaktionsprodukte wird aus der aufgearbeiteten Reaktionsmischung heraus über gaschromatographische Massenspektrometrie (GCMS), oder nach Isolierung der Reaktionsprodukte mittels Kernresonanzspektroskopie (NMR), Infrarotspektroskopie (IR), Massenspektrometrie (MS) und Elementaranalyse (CHN) bestimmt.

Die Isolierung der gefundenen Produkte wird durch Verwendung eines Chromatographieautomaten (MPLC) im Vergleich zum konventionellen chromatographischen Aufreinigen per Handsäule immens erleichtert und stark beschleunigt. Dieses ist im Experimentellen Teil dieser Arbeit detailliert beschrieben.

Die so in einer Arbeitsgruppe durchgeführte hohe Anzahl von Einzelexperimenten und die dadurch erhaltenen großen Mengen an versuchsbezogenen Daten können durch konventionelles Eintragen mit dem Kugelschreiber in persönliche Labortagebücher der einzelnen Mitarbeiter und manuelles Abheften der zugehörigen Spektren nicht bewältigt werden. Deswegen wurde im Arbeitskreis Gooßen die Datenerfassung auf ein elektronisches Laborjournal umgestellt. Dieses wurde kontinuierlich weiterentwickelt, angepasst, erweitert und verbessert.<sup>68</sup> Das elektronische Laborjournal stellt nicht nur eine enorme Arbeitserleichterung für jeden einzelnen Mitarbeiter dar, es ermöglicht bei gemeinsamen Projekten auch den schnellen Zugriff auf Daten der Mitarbeiter, was die Abstimmung untereinander verbessert und unnötige Mehrarbeit vermindert.

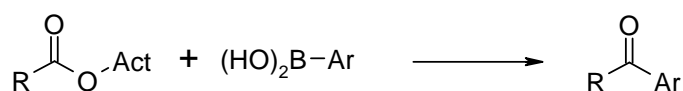
Außerdem ermöglicht es dem Arbeitsgruppenleiter jederzeit den aktuellen Stand aller Projekte und Forschungsvorhaben seiner Mitarbeiter jederzeit einzusehen und bei Problemen und Fehlentwicklungen frühzeitig einzugreifen, was unnötige Mehrarbeit oder grobe Fehler schon im Ansatz verhindert.



## 2 Zielsetzung

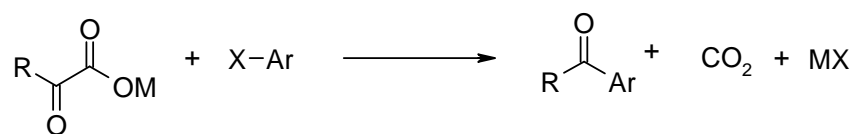
Im Rahmen dieser Dissertation sollten neue katalytische Reaktionen zur Synthese von Arylketonen entwickelt werden. Dabei sollten drei Strategien verfolgt werden.

Zuerst sollte die im AK Gooßen entwickelte palladiumkatalysierte Kupplung von aktivierten Carbonsäurederivaten mit Boronsäuren zu Arylketonen weiterentwickelt und auf heterozyklische Carbonsäuren übertragen werden (Schema 56).



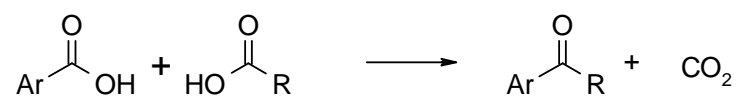
Schema 56. *Konzept einer Ketonsynthese aus aktivierten Carbonsäurederivaten mit Arylboronsäuren.*

Als zweite Strategie sollte das Konzept der decarboxylierenden Kreuzkupplung für die Synthese von Arylketonen nutzbar gemacht werden. Der Plan bestand darin, durch Decarboxylierung von  $\alpha$ -Oxocarboxylaten metallgebundene Acylnucleophile zu erzeugen und diese als Kupplungspartner in Kreuzkupplungen einzusetzen. Das Ziel war, ein Verfahren zu entwickeln, mit dem  $\alpha$ -Oxocarbonsäuren unter Decarboxylierung mit Arylhalogeniden zu Arylketonen gekuppelt werden. (Schema 57).



Schema 57. *Konzept einer Ketonsynthese aus Ketocarboxylaten mit Arylhalogeniden.*

Die dritte Strategie bestand darin, eine selektive Kreuzketonisierung zu entwickeln, über die Aryl- mit Alkylcarbonsäuren gezielt zu Arylalkylketonen umgesetzt werden können. Dazu sollte ein Katalysatormetall identifiziert werden, das auch bei den zu erwartenden hohen Reaktionstemperaturen bevorzugt an Arylcarboxylate bindet, diese aber nicht decarboxylieren kann (Schema 58). Im Erfolgsfall sollte dann versucht werden, dieses Metall lediglich in katalytischen Mengen zuzusetzen.



Schema 58. *Konzept einer Ketonsynthese aus Alkylcarbonsäuren mit Arylcarbonsäuren.*

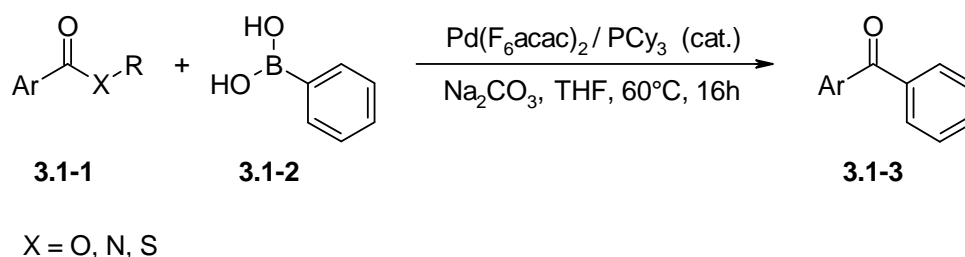
### 3 Ergebnisse und Diskussion

#### 3.1 Kreuzkupplungen von Heteroarylcarbonsäuren

##### 3.1.1 Hintergründe

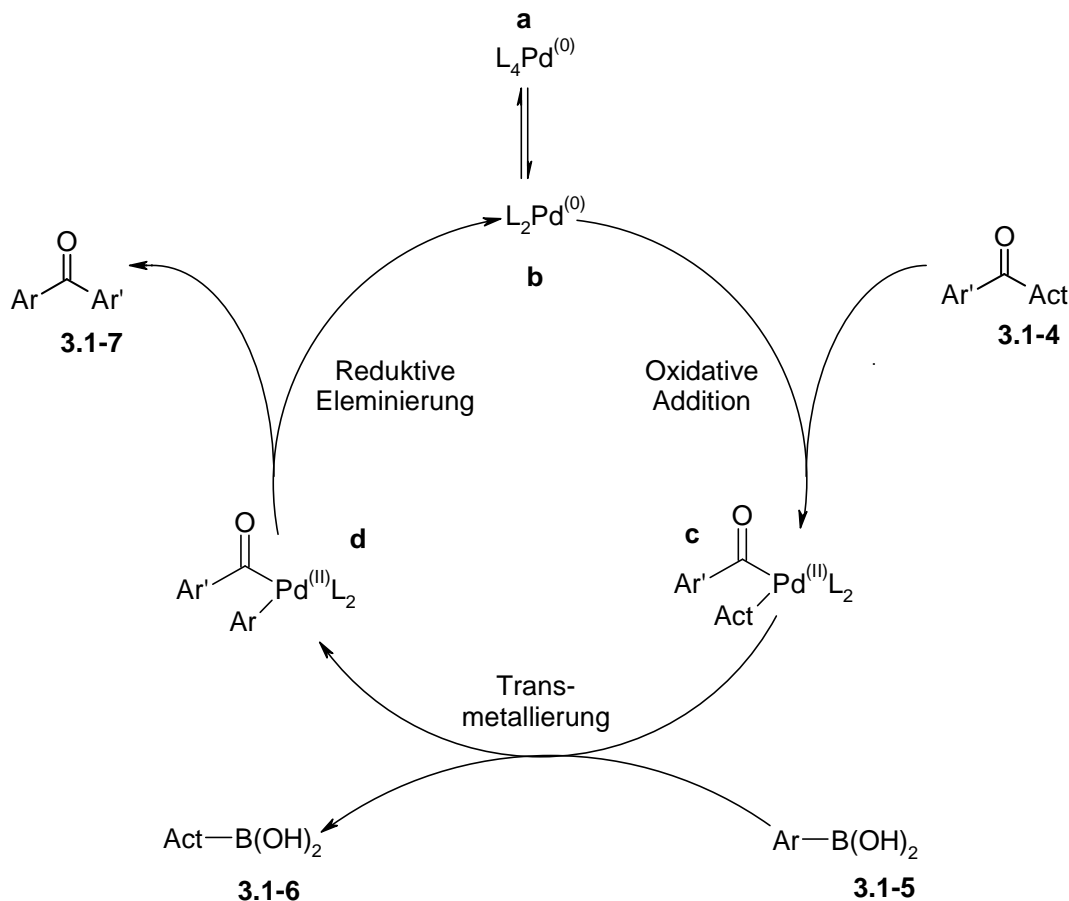
Als Ausgangspunkt für die Untersuchungen zur Synthese von Ketonen aus (hetero)aromatischen Carbonsäuren und Boronsäuren dienten die im AK Gooßen entwickelten palladiumkatalysierten Verfahren, bei denen Carbonsäuren *in situ* in gemischte Anhydride überführt werden. Dies sind die Ketonsynthese mit Pivalinsäureanhydrid<sup>46</sup> und die Ketonsynthese mit Dimethyldicarbonat.<sup>49</sup> Leider lieferten diese Verfahren für stickstoffhaltige Heterocyclen nur geringe bis gar keine Ausbeuten, da die im Verlauf dieser Umsetzung gebildeten gemischten Anhydride aus Pivalinsäureestern bzw. Methylcarbonaten sich als nicht stabil gegenüber heterozyklischen Stickstoffbasen zeigten. Nachdem die entsprechenden Vorversuche erfolglos blieben, wurden analoge Experimente unter Verwendung einer ebenfalls im AK Gooßen entwickelten Methode durchgeführt, bei der die Carbonsäuren mit Disuccimidyldicarbonat *in situ* aktiviert werden.<sup>48</sup> Die *N*-Hydroxysuccinimid-Aktivester weisen gegenüber den gemischten Anhydriden eine größere Stabilität gegenüber Basen auf.

Wir begannen daher unsere Suche nach einer besseren Methode mit der im AK Gooßen entwickelte Ketonsynthese aus Carbonsäure-Aktivestern und Boronsäuren und versuchten, dieses Verfahren zu modifizieren, so dass es sich besser auf stickstoffhaltige heterozyklische Carbonsäuren übertragen lässt (Schema 59).



Schema 59. Ketonsynthese aus Aktivestern und Boronsäuren.

Die Ketonsynthese aus Aktivestern und Boronsäuren kann analog dem in der Einleitung in Schema 34 gezeigten allgemeinen Katalysezyklus einer Kreuzkupplung beschrieben werden (Schema 60).



Schema 60. Katalysezyklus der Ketonsynthese aus Aktivestern und Boronsäuren.

Dieser Katalysezyklus beinhaltet die Schlüsselschritte oxidative Addition, Transmetallierung und reduktive Eliminierung. Zunächst liegt ein neutraler Palladium(0)-Katalysator **a** stabil von vier Liganden koordiniert in der Reaktionslösung vor. Durch Abdissoziation von zwei der vier Liganden bildet sich der aktive Palladium(0)-Katalysator **b**. An diesen wird das aktivierte Carbonsäurederivat **3.1-4** oxidativ addiert. Reaktive Säurechloride vermögen ohne Zusatz von Liganden schnell eine oxidative Addition ans Palladium einzugehen.<sup>45</sup> Im Gegensatz dazu wird die oxidative Addition von anderen organischen Substraten wie Arylhalogeniden oder Anhydriden erst durch die Zugaben von Phosphinliganden ermöglicht.<sup>69,70</sup> Als optimal für die wesentlich unreaktiveren hier verwendeten aktivierten Carbonsäurederivate erwiesen sich sterisch anspruchsvolle, elektronenreiche Phosphine wie Tricyclohexylphosphin.<sup>48</sup> Somit ist die langsam verlaufende oxidative Addition des aktivierten Carbonsäurederivats an das

Palladium der geschwindigkeitsbestimmende Schritt des Katalysezyklus. Bei den hier verwendeten aktivierten Carbonsäurederivaten bestimmt die Acidität der aktiven Gruppe die Geschwindigkeit der oxidativen Addition.

Nach erfolgter oxidativer Addition bildet sich dann die Acyl-Palladium(II)-Spezies **c**. Auf diese wird dann im folgenden Transmetallierungsschritt der organische Rest der Boronsäure **3.1-5** übertragen und das Koppelprodukt **3.1-6** abgespalten. Für den Transmetallierungsschritt spielt der  $pK_A$ -Wert der verwendeten Aktivestergruppe eine entscheidende Rolle. Je höher die Basizität der verwendeten aktiven Gruppe ist, desto einfacher sollte die Bildung des Koppelprodukts **3.1-6** aus Borsäure und aktiver Gruppe verlaufen.

Aus der so nach Ablauf der Transmetallierung gebildeten zweifach substituierten Organometall(II)-Spezies **d** wird nun durch reduktive Eliminierung das Reaktionsprodukt in Form eines Arylketons **3.1-7** abgespalten und der Metall(0)-Katalysator **b** zurückgebildet. Damit wäre der Katalysezyklus komplett und in sich geschlossen.

Im Zuge dieser Arbeit sollten die Reaktionsparameter einzeln optimiert und dann mit den gefundenen optimierten Parametern die Kupplung einer stickstoffhaltigen heterozyklischen Carbonsäure versucht werden.

Als erster Parameter der Reaktion wurde die aktive Gruppe der Carbonsäurederivate variiert. Um dabei den eigentlichen Kupplungsschritt isoliert betrachten und gezielt untersuchen zu können, wurde von präformierten aktivierten Carbonsäurederivaten ausgegangen. Als Carbonsäure wurde Benzoesäure gewählt, da diese ausreichend unpolar ist, damit die Wasserlöslichkeit der hergestellten Verbindungen herabsetzt und so die anschließende wässrige Aufreinigung erleichtert wird.

### 3.1.2 Darstellung der Benzoessäureaktivester

Verschiedene aktivierte Benzoessäurederivate wurden als Modellsubstrate hergestellt. Die Synthesen verliefen in der Regel unproblematisch. Benzoylchlorid und der aktive Kupplungspartner wurden in Dichlormethan vorgelegt und durch langsames Zutropfen einer Base, hier Triethylamin, gestartet. Neben dem gewünschten aktivierten Carbonsäurederivat (**3.1-8a-h**) wurde Triethylammoniumhydrochlorid (**3.1-11**) als Nebenprodukt erhalten.

Tabelle 1. *Synthetisierte Benzoessäureaktivester.*

3.1-8                      3.1-9a-h			3.1-10a-h                      3.1-11		
Eintrag	Produkt	Ausb. (%)	Eintrag	Produkt	Ausb. (%)
1	 <b>3.1-10 a</b>	83	5	 <b>3.1-10 e</b>	60
2	 <b>3.1-10 b</b>	58	6	 <b>3.1-10 f</b>	84
3	 <b>3.1-10 c</b>	82	7	 <b>3.1-10 g</b>	94
4	 <b>3.1-10 d</b>	94	8	 <b>3.1-10 h</b>	73

Reaktionsbedingungen: 1 Äq. Benzoylchlorid, 1 Äq. Aktivester, 1 Äq. Triethylamin, Dichlormethan, 55°C, 1-8 h, isolierte Ausbeuten.

Alle aktivierten Carbonsäurederivate (Einträge 1 – 8) wurden in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten. Der *N*-Hydroxysuccinimid(NHS)-Ester **3.1-10a** (Eintrag 1) wurde synthetisiert, da er als bestes aktiviertes Carbonsäurederivat aus der DSC-Methode bekannt war. Der verwandte *N*-Hydroxyphthalimid-Ester **3.1-10b** (Eintrag 2) wurde wegen der Ähnlichkeit zum bekannten, gute Ergebnisse liefernden NHS-Ester (Eintrag 1) ausgewählt. Ebenfalls verfügt er wegen des aromatischen Phenylringes über erhöhten sterischen Anspruch, eine reduzierte Polarität und die Fähigkeit zu  $\pi$ -Wechselwirkungen. Der 1-Hydroxybenzotriazol(HOBT)-Ester **3.1-10c** (Eintrag 3) und das 1H-Benzotriazolamid **3.1-10d** (Eintrag 4) wurden synthetisiert, weil sie als aktive und effektive Kupplungsreagenzien aus der Peptidchemie bekannt sind, weil die Stickstoffatome der Triazolgruppe möglicherweise mit dem Palladiumkatalysator wechselwirken könnten und weil die im Reaktionsverlauf gebildeten polaren Koppelprodukte gut wasserlöslich und damit einfach durch wässrige Extraktion abtrennbar sind. Oxazolidinylamid **3.1-10e** (Eintrag 5) wurde gewählt, weil vermutet wurde, dass die Sauerstoffatome des Oxazolidinonrestes ebenfalls koordinierend auf den Palladiumkatalysator wirken könnten. Der Pentafluorophenylester **3.1-10f** (Eintrag 6) wurde als elektronenarmer aromatischer aktivierter Ester gewählt und weil dieser im Verlauf der Reaktion leicht flüchtiges Pentafluorophenol als Koppelprodukt bildet. Pentafluorophenol kann in industriellen Anwendungen einfach destillativ einfach entfernt werden, was gegenüber einer wässrigen Extraktion eine große Kosten- und Zeitersparnis bedeutet. Der *para*-Nitrophenylester **3.1-10g** (Eintrag 7) wurde gewählt, weil er einen elektronenarmen Aromaten beinhaltet und aus der Schutzgruppenchemie bekannt ist. Des Weiteren sind *para*-Nitrophenole bekannt dafür, extrem gut zu kristallisieren, was eine Aufreinigung über eine Umkristallisation stark vereinfachen würde. Weiterhin wurde ein Imidazolid **3.1-10h** (Eintrag 8) hergestellt.

Problematisch war bei den polareren und damit gut wasserlöslichen Verbindungen die folgende Extraktion mit Wasser oder verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung zur Abtrennung des gebildeten Triethylammoniumhydrochlorides. Die aktiven Carbonsäurederivate sind reaktiver und damit auch viel hydrolyseempfindlicher als „normale“, nicht aktivierte Ester oder Amide. Deswegen erwies sich die Aufreinigung der zum Teil wasserempfindlichen Verbindungen wesentlich aufwendiger als geplant.

Da die so erhaltenen Verbindungen in den folgenden Katalyseexperimenten eingesetzt werden sollten, mussten sie in hoher Reinheit dargestellt werden. Die hierzu erforderliche Aufreinigung erfolgte zumeist durch mehrfache Umkristallisation. Gut kristallisierende

Verbindungen wie *para*-Nitrophenylester wurden in hohen Ausbeuten erhalten, schlecht kristallisierende in niedrigeren. Problematisch erwies sich die Abtrennung des als Nebenprodukt gebildeten Triethylammoniumhydrochlorids, welches oft erst nach mehrfachem Umkristallisieren vollständig entfernt werden konnte.

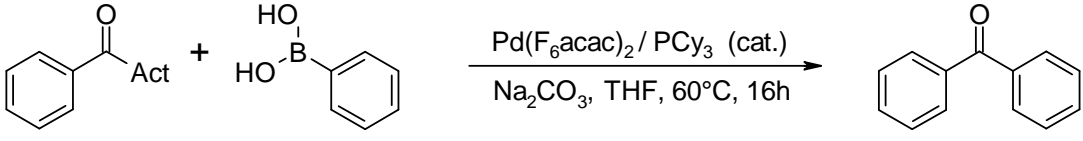
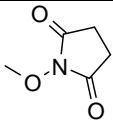

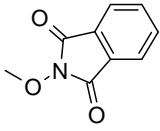
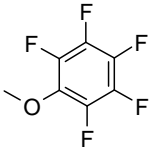
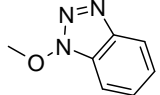
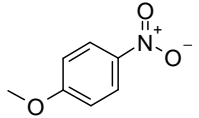
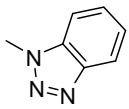

### 3.1.3 Untersuchung der neuen Derivate in der Katalyse

Nachdem die in der Literatur beschriebenen Ausbeuten in der Kreuzkupplung von Benzoessäure-NHS-Ester (**3.1-10a**) mit Phenylboronsäure (**3.1-12**) zu Benzophenon (**3.1-13**) erreicht und reproduziert werden konnten, wurde mit den Reihenversuchen begonnen. Die hergestellten aktivierten Carbonsäurederivate **3.3-10a-h**, (Tabelle 1, Einträge 1 – 8) wurden unter den für die *N*-Hydroxysuccinimidester optimierten Bedingungen mit Phenylboronsäure (**3.1-12**) zu Benzophenon (**3.1-13**) umgesetzt. (Tabelle 2)

Es kam ein Katalysatorsystem, bestehen aus Palladiumhexafluoroacetylacetonat, Tricyclohexylphosphin und Natriumcarbonat, in THF als Lösungsmittel, bei einer Reaktionstemperatur von 60°C zum Einsatz.



Tabelle 2. Kreuzkupplungen der Benzoessäureaktivester.

					
3.1-10a-h			3.1-12		
			3.1-13		
Eintrag	Aktivester	Ausb. (%) <sup>a</sup>	Eintrag	Aktivester	Ausb. (%) <sup>a</sup>
1	 3.1-10a	83	5	 3.1-10e	3
2	 3.1-10b	3	6	 3.1-10f	28
3	 3.1-10c	24	7	 3.1-10g	31
4	 3.1-10d	0	8	 3.1-10h	0

Reaktionsbedingungen: 1 mmol Aktivester, 1.2 mmol Phenylboronsäure, 3 mol% Pd(F<sub>6</sub>-acac)<sub>2</sub>, 9 mol% P(Cy)<sub>3</sub>, 2 mmol Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, THF, 60°C, 16 h. a) korrigierte GC-Ausbeuten mit Teradecan als internem Standard.

Wie aus Tabelle 2 ersichtlich, zeigte keiner der neuen synthetisierten aktivierten Benzoessäureester bzw. -Amide (Einträge 2 - 8) eine höhere Reaktivität als der bekannte *N*-Hydroxysuccinimidester **3.1-10a** (Eintrag 1). Somit hatten sich *N*-Hydroxysuccinimidester als optimale aktivierte Carbonsäurederivate bestätigt.

Ebenfalls zeigte sich kein Zusammenhang zwischen den Ausbeuten an Benzophenon und  $pK_A$ -Werten der eingesetzten aktivierten Gruppen (Tabelle 3).

Tabelle 3. Aktivestergruppen sortiert nach  $pK_A$ -Wert.

Carbonsäurederivat	$pK_A$ -Wert	Ausbeute (%)
3.1-10b	4,6	3
3.1-10a	5,1	83
3.1-17f	5,5	28
3.1-17b	6,1	3
3.1-10h	7,0	0
3.1-10g	7,2	31
3.1-10d	8,3	0
3.1-10e	12	3

Dies zeigt, dass es sich hier um mehrere Effekte handelt, die unter anderem vom  $pK_A$ -Wert der aktivierenden Gruppe unterschiedlich beeinflusst werden. Für die oxidative Addition ist wie in Kapitel zum Katalysezyklus schon erwähnt, eine möglichst saure aktive Gruppe vorteilhaft. Für die reduktive Eliminierung sollte die aktive Gruppe möglichst basisch sein, um besser mit der Boronsäuregruppe der Arylboronsäure zum Koppelprodukt reagieren zu können. Da sich aber kein Zusammenhang zwischen Ausbeuten und  $pK$ -Werten finden lässt, müssen wohl andere Faktoren ausschlaggebend sein.

### 3.1.4 Darstellung neuer Katalysatoren

Nachdem beim Screening verschiedener aktivierter Carbonsäurederivate sich keine der untersuchten Verbindungen als dem bekannten *N*-Hydroxysuccinimidester (Tabelle 2, Eintrag 1) überlegen gezeigt hatte, wurde mit der Optimierung des Katalysatorsystems, dem zweiten Reaktionsparameter, fortgefahren. Da sich präformierte Katalysatorsysteme im Hinblick auf die breite Anwendung von Methoden auch für unerfahrene Anwender als einfacher vermittelbar gezeigt hatten, wurden eine Reihe von präformierten, kommerziell erhältlichen *N*-heterozyklischen Carbenkatalysatoren sowie im Arbeitskreis Gooßen

hergestellten *N*-heterozyklischen Carbenkatalysatoren am bekannten System aus Benzoesäure-*N*-Hydroxysuccinimidylester, Phenylboronsäure, Natriumcarbonat und Dioxan getestet.

*N*-heterozyklischen Carbenkatalysatoren wurden verwendet, weil in Untersuchungen zum Reaktionsmechanismus der palladiumkatalysierten Reaktion von Essigsäure mit Phenylboronsäure im AK Gooßen vermutet wurde, dass im Transmetallierungsschritt nur ein Phosphinligand am Palladium gebunden sein darf.<sup>71</sup> Daher sollten nun NHC-Katalysatoren untersucht werden, da bekannt ist, dass bei diesen der durch eine robuste Metall-Kohlenstoff-Bindung an das Metallzentrum gebundene *N*-heterozyklische Carbenligand dauerhaft am Palladiumzentrum verbleibt und der zweite, kinetisch labil gebundene Chinon-, Alken-, Pyridyl- oder Phosphinligand leicht an- und abdissoziieren kann.

In der Metathese von Alkenen hatten sich *N*-heterozyklische Ruthenium-Carbenkatalysatoren vom Grubbs-II-Typ (Abbildung 1, **3.1-15**) und vom Hoveyda-Blechert-Typ (Abbildung 1, **3.1-16**) mit je einem lose gebundenen Liganden und je einem fest am Zentralmetall verbleibenden *N*-heterozyklischen Carbenliganden den Metathesekatalysatoren der ersten Generation vom Grubbs-I Typ (Abbildung 1, **3.1-14**) mit zwei lose gebundenen Tricyclohexylphosphinliganden in Bezug auf Ausbeute, Anwendungsbreite, Stabilität in der Reaktionsmischung und Lagerstabilität weit überlegen gezeigt.

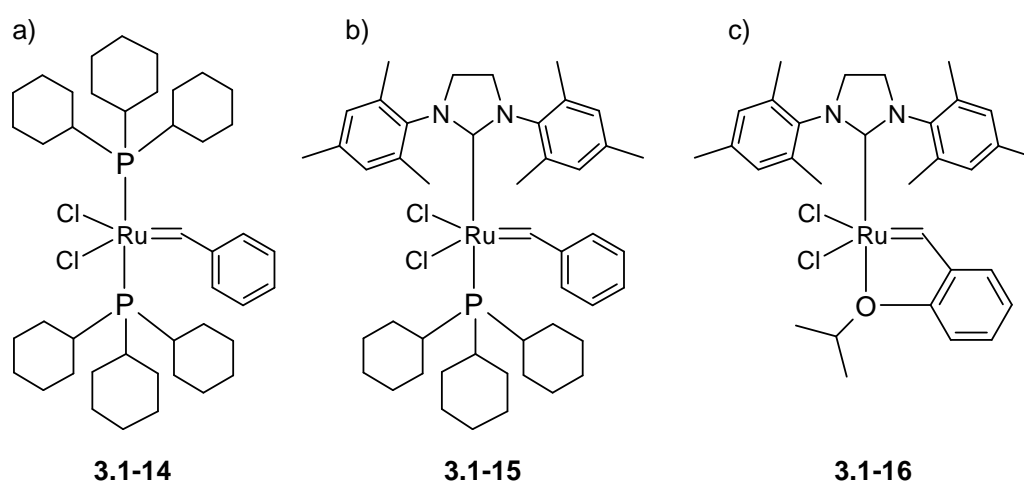
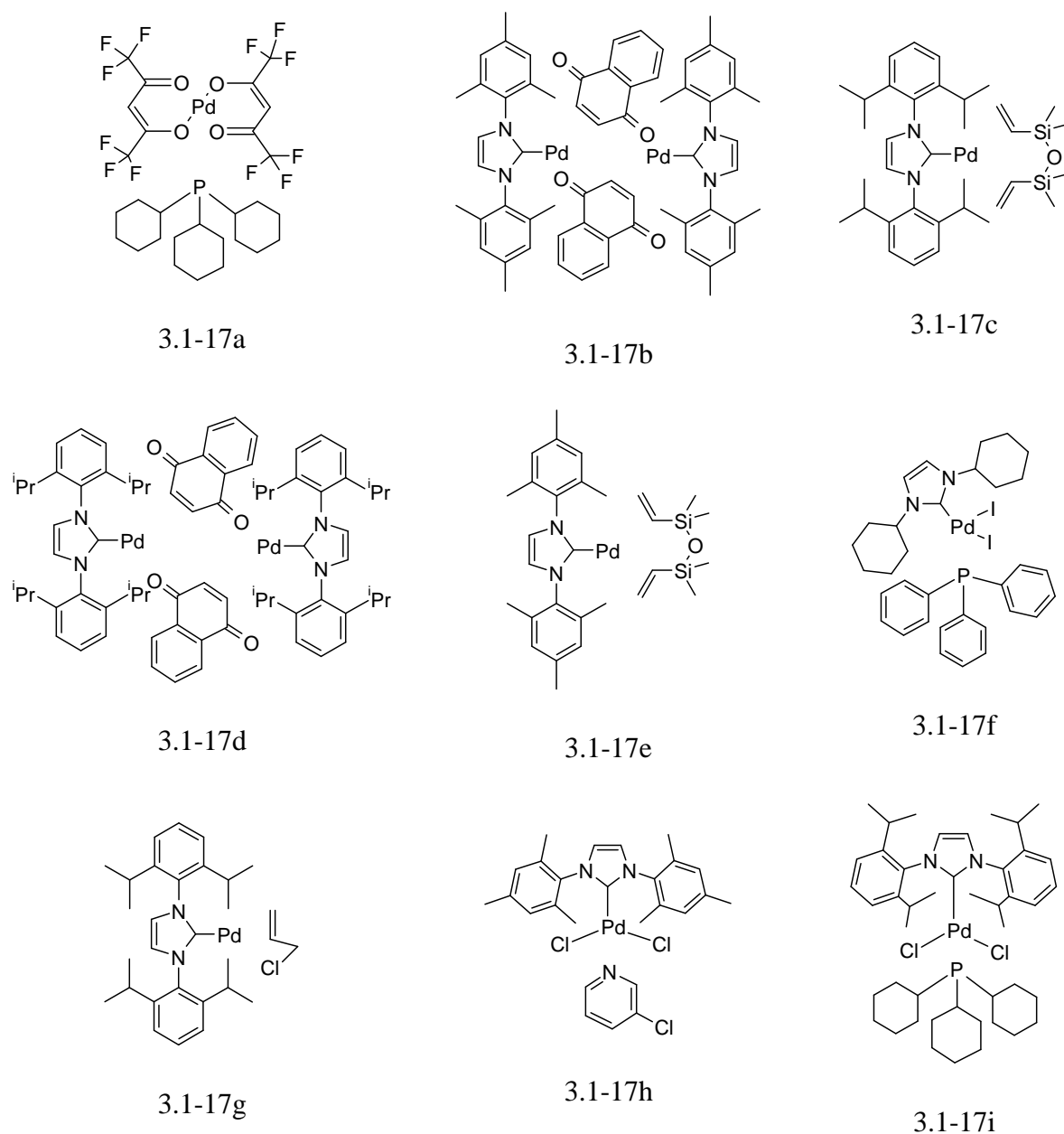


Abbildung 6. Metathesekatalysatoren: a) Grubbs I, b) Grubbs II, c) Hoveyda-Blechert.

Ob diese Vorteile auch im Bezug auf die in der Ketonsynthese verwendeten Palladiumkatalysatoren bestehen, sollte nun anhand einer Auswahl verschiedener Palladium-NHC-Katalysatoren überprüft werden (Schema 61).



Schema 61. Verwendete Pd-NHC-Komplexe.

Das ursprünglich verwendete Katalysatorsystem **3.1-17a** besteht aus Tricyclohexylphosphin und Palladiumhexafluoroacetylacetonat.

Die Verbindungen **3.1-17b–e** wurden im AK Beller entwickelt.<sup>72,73,74</sup> Es handelt sich um die lagerstabilen, luft- und feuchtigkeitsunempfindlichen Pd<sup>0</sup>-Katalysatoren [(IMes)Pd(BQ)]<sub>2</sub> **3.1-17b**, [(IPr)Pd(dvds)] **3.1-17c**, [(IPr)Pd(BQ)]<sub>2</sub> **3.1-17d** und [(IMes)Pd(dvds)] **3.1-17e**.

Als fest gebundene NHC-Liganden dieser Katalysatoren werden 1,3-bis(2,4,6-Trimethylphenyl)-imidazol-2-yliden (IMes) und 1,3-bis(2,6-di-Isopropylphenyl)-imidazol-2-ylidene (IPr) verwendet, als lose gebundene Liganden Benzochinon (BQ) und 1,3-divinyl-1,1,3,3-Tetramethyldisiloxan (dvds).

Verbindung **3.1-17f**, eine auch als *Herrmanns* Katalysator bekannte Pd(II)-Verbindung, hat den Vorteil der besonders hohen termischen Stabilität.<sup>75</sup>

Verbindung **3.1-17g**, Allylchloro-[1,3-bis-(diisopropylphenyl)-imidazol-2-yliden]-palladium-(II), ist unter der Bezeichnung Umicore CX21 kommerziell erhältlich und zeigt in anderen Katalysen ungewöhnlich hohe Aktivität.<sup>76,77</sup>

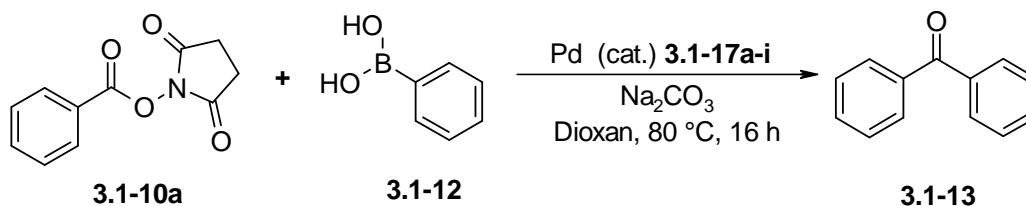
Bei Verbindung **3.1-17h** handelt es sich um den sogenannten PEPSI-Katalysator.<sup>78</sup> Dieser Katalysatortyp ist als hoch aktiv in der Alkyl-Alkyl-Kreuzkupplung nach Suzuki bzw. Negishi bekannt, unempfindlich gegenüber Luft und Feuchtigkeit, lagerstabil und leicht herzustellen. Er wird aus Palladium(II)-Chlorid, dem entsprechendem Imidazoliumsalz, 3-Chloropyridin, welches als Reaktionspartner sowie gleichzeitig als Lösungsmittel dient und Kaliumcarbonat als Base hergestellt.

Bei Verbindung **3.1-17i** handelt es sich um einen Katalysator aus dem AK Gooßen, der in anderen Katalysen erfolgreich eingesetzt wurde. Die Katalysatoren **3.1-17b-g** sind kommerziell erhältlich, die Katalysatoren **3.1-17h** und **3.1-17i** wurden im AK Gooßen synthetisiert.

### 3.1.5 Katalyseuntersuchungen der NHC-Komplexe

Die so zur Verfügung stehenden Palladium-NHC-Komplexe **3.1-17a-i** wurden nun in der Umsetzung von Benzoesäure-*N*-Hydroxysuccinimidylester (**3.1-10a**) mit Phenylboronsäure (**3.1-12**) zu Benzophenon (**3.1-13**) auf ihre katalytische Aktivität hin untersucht. Alle getesteten NHC-Katalysatoren zeigten jedoch eine geringere Aktivität als das verwendete Referenzsystem bestehend aus Palladiumhexafluoroacetylacetonat und Tricyclohexylphosphin (Tabelle 4).

Tabelle 4. Test der Pd-NHC-Komplexe in Kreuzkupplungen.



Komplex	Ausbeute (%)
3.1-17a	81
3.1-17b	22
3.1-17c	50
3.1-17d	0
3.1-17e	0
3.1-17f	0
3.1-17g	0
3.1-17h	0
3.1-17i	0

Reaktionsbedingungen: 1 mmol Aktivester, 1.2 mmol Phenylboronsäure, 3 mol% Pd-Katalysator, 2 mmol  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , Dioxan, 80 °C, 16 h. a) korrigierte GC-Ausbeuten mit Teradecan als internem Standard.

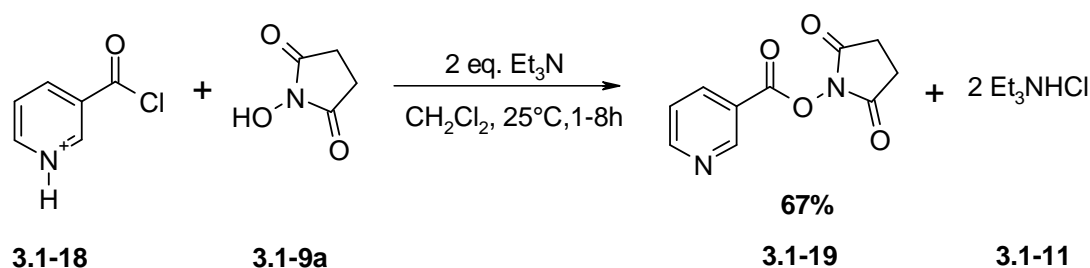
Da bekannt war, dass NHC- und Chinonkatalysatoren erst bei höheren Temperaturen initiieren, und bei 60 °C eine geringere Aktivität aufweisen, wurden alle Reaktionen in Dioxan bei 80 °C wiederholt. Im Falle des Katalysators **3.1-17c** führte diese Maßnahme zu einer Erhöhung der Ausbeute auf 50%, was aber immer noch weit unterhalb dem Referenzsystem lag. Im Falle der anderen Katalysatoren erwies sich eine Temperaturerhöhung als wirkungslos.

Weiterhin wurden verschiedene Additive wie Kaliumfluorid, Kaliumcarbonat oder andere Basen mit den neuen Katalysatoren getestet, Diese ergaben jedoch keine dem in vielen Versuchsreihen optimierten Referenzsystem vergleichbaren Ausbeuten.

Die ausgereifte NHS-Ester-Methode war schwerlich noch zu verbessern. Die Umsetzung ist bekannt als äußerst empfindlich gegenüber der Dosierung der Base, geringfügig zu viel oder zu wenig oder nicht gut genug gepulvertes und getrocknetes  $\text{NaHCO}_3$  führt zu starken Einbrüchen der Ausbeute. Andere Phosphine als Tricyclohexylphosphin sind nicht effektiv. Der *N*-Hydroxysuccinimid-Aktivester erwies sich als optimal und war nicht durch andere Aktivesterguppen zu übertreffen.

### 3.1.6 Synthese der Nicotinsäureaktivester

Da nun die optimierten Bedingungen bestimmt wurden waren, sollten als nächster Schritt Nicotinsäureaktivester synthetisiert werden (Schema 62).

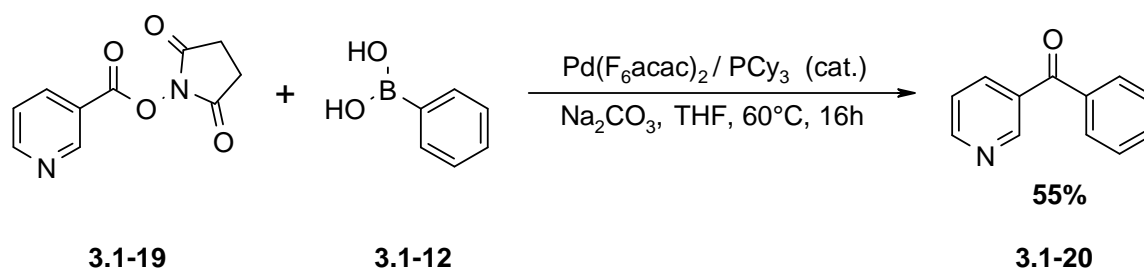


Schema 62. *Synthese der Nicotinsäureaktivester.*

Aus Nicotinsäure und Thionylchlorid wurde im Großansatz Nicotinsäurechlorid-Hydrochlorid (**3.1-18**) hergestellt. Eine lösungsmittelfreie Durchführung mit Thionylchlorid im Überschuss als Lösungsmittel erwies sich als unpraktisch, da die eingesetzten Startmaterialien verklumpten und nicht mehr rührbar waren. Nach Verwendung von Dichlormethan als Lösungsmittel bildete sich ein homogenes Reaktionsgemisch. Es trat kein Verstopfen, Entmischen oder Verklumpen mehr auf. Das so erzeugte Nicotinsäurechlorid-Hydrochlorid (**3.1-18**) wurde nun mit *N*-Hydroxysuccinimid zu Nicotinsäure-Aktivester (**3.1-19a**) umgesetzt und aus Dichlormethan umkristallisiert. Aufgrund des Hydrochlorid-Startmaterials wurde die Synthese mit der doppelten Menge der Base Triethylamin durchgeführt. Aufwendig war die komplette Abtrennung des gebildeten Nebenproduktes Triethylammoniumchlorid-Hydrochlorid (**3.1-11**) durch mehrfache Umkristallisation.

### 3.1.7 Versuche zur Kupplung der Nicotinsäureaktivester

Nun wurde versucht, die Reaktion von Benzoesäurederivaten auf Nicotinsäurederivate zu erweitern. Die Kupplung des Nicotinsäure-NHS-Aktivesters **3.1-19a** mit Phenylboronsäure (**3.1-12**) zu 3-Benzoylpyridin (**3.1-20**) gelang unter Verwendung des besten bekannten Katalysatorsystems erstmalig in einer Ausbeute von 55%. (Schema 63).



Schema 63. Kreuzkupplung eines Nicotinsäureaktivesters mit Phenylboronsäure.

### 3.1.8 Zusammenfassung / Ausblick

Es zeigte sich, dass die ausgereifte Methode der Ketonsynthese mit NHS-Aktivestern nur unwesentlich zu verbessern war. Die bereits bekannten Bedingungen konnten nicht weiter optimiert werden, aber es gelang erstmalig Nicotinsäure mit Phenylboronsäure in einer Ausbeute von 55% zu 3-Benzoylpyridin kuppeln. Für andere Substrate gelang es trotz vieler Versuche nicht, die mit der bereits publizierten NHS-Aktivestermethode erreichten Ausbeuten weiter zu verbessern. Daher beschlossen wir, dieses Projekt zu beenden und eine andere Strategie zur Ketonsynthese als Startpunkt für weitere Untersuchungen zu verwenden.

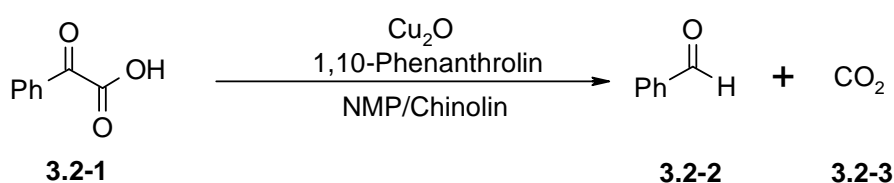


## 3.2 Decarboxylierende Kreuzkupplung von Ketocarboxylaten

### 3.2.1 Stand der Technik

Nachdem es nicht möglich war, die ausgereifte und hochoptimierte Ketonsynthese mit *N*-Hydroxysuccinimid-Aktivestern noch weiter zu verbessern, wurde nach alternativen Konzepten für eine Arylketonsynthese gesucht. Ziel der in diesem Kapitel vorgestellten Arbeiten war es, eine möglichst breit anwendbare Methode zur Synthese von Ketonen aus Carbonsäurederivaten basierend auf dem Konzept der decarboxylierenden Kreuzkupplungen zu entwickeln.

Bei den von Nuria Rodriguez im AK Gooßen durchgeführten Arbeiten zu decarboxylierenden Kreuzkupplungen wurde beobachtet, dass ein Katalysatorsystem aus Kupfer(I)-oxid und 1,10-Phenanthrolin in der Lage ist, die Decarboxylierung von 2-Oxophenylelessigsäure (**3.2-1**) zu Benzaldehyd (**3.2-2**) zu katalysieren (Schema 64).

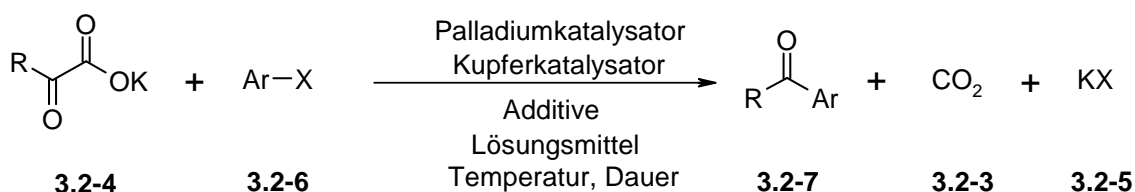


Schema 64. Protodecarboxylierung von 2-Oxophenylelessigsäure.

Dies legte die Vermutung nahe, dass im Verlauf der Reaktion am Kupfer ein Acylanionenäquivalent erzeugt wird, welches in einem weiteren Schritt zum Aldehyd protoniert werden kann. Durch Ausschluss aller Protonenquellen sollte es daher möglich sein, dieses Acylanionenäquivalent zu stabilisieren, und in einer palladiumvermittelten Kreuzkupplung mit Arylhalogeniden zu Ketonen zu koppeln. Ein großer Vorteil dieser Methode wäre, dass die Acylnucleophile *in situ* aus leicht zugänglichen und stabilen Salzen von 2-Oxocarbonsäuren erzeugt werden könnten. Ferner könnte bei dieser Methode auf die sonst notwendigen starken Basen oder aufwendigen Schutzgruppen verzichtet werden.

### 3.2.2 Identifizierung eines geeigneten Katalysatorsystems und Modellsubstrats

Auf diesen Ergebnissen aufbauend sollte eine Methode entwickelt werden, die die Verwendung von Kalium-2-oxocarboxylaten und Arylhalogeniden als Startmaterialien ermöglicht (Schema 65).<sup>79</sup>



Schema 65. *Konzept einer Palladium / Kupfer katalysierte decarboxylierenden Kupplung von Ketocarboxylaten und Arylbromiden zu Ketonen.*

Dieses neue Konzept basiert auf der kupferkatalysierten Decarboxylierung von 2-oxocarbonsäure-Kaliumsalzen **3.2-4** zur Erzeugung von Acylanionen-Äquivalenten. Diese Acylanionen-Äquivalente könnten mit einem Palladium-Cokatalysator und Arylhalogeniden **3.2-6** zu Arylketonen **3.2-7** gekuppelt werden. Als Abfallprodukte würden lediglich Kohlendioxid **3.2-3** und ein Kaliumhalogenid **3.2-5** anfallen.

Bei diesem Verfahren könnte die Verwendung metallorganischer Reagenzien wie z.B. Boronsäuren oder Zinnorganylen vermieden werden, lediglich die weniger kritischen Probleme der Verwendung teurer Palladiumverbindungen als Katalysator und die stöchiometrische Bildung von Salzen als Koppelprodukten blieben bestehen.

Bekannt ist, dass  $\beta$ -Ketocarboxylate bei 60°C ohne Zuhilfenahme eines Katalysators decarboxylieren. Dabei werden jedoch keine transmetallierbaren Alkyl-Kupferspezies gebildet, die Verwendung von  $\beta$ -Ketocarboxylaten musste daher verworfen werden. Alpha-Oxocarboxylate hingegen decarboxylieren erst bei höheren Temperaturen. Ob dabei transmetallierbare Acyl-Kupferspezies entstehen sollte im Folgenden untersucht werden.

Zunächst wurden Experimente zur kupferkatalysierten Decarboxylierung von 2-Oxocarbonsäuren durchgeführt. Verschiedene 2-Oxocarbonsäuren wurden mit einem Katalysatorsystem bestehend aus Kupfer(I)-oxid und 1,10-Phenanthrolin in einem Lösungsmittelgemisch aus NMP / Chinolin auf 170°C erhitzt.

Die erfolgreiche Protodecarboxylierung würde für eine intermediäre Bildung von Acyl-Kupferspezies und Acylanionenäquivalenten sprechen. Falls diese unter den Bedingungen der Reaktion stabilisiert werden könnten, so würden durch Abstraktion eines Protons die entsprechenden Aldehyde gebildet. Die gebildeten Aldehyde sollten nach Ablauf der Reaktion gaschromatographisch nachweisbar sein (Tabelle 5).

Tabelle 5. Versuche zur Decarboxylierung von Ketocarbonsäuren.

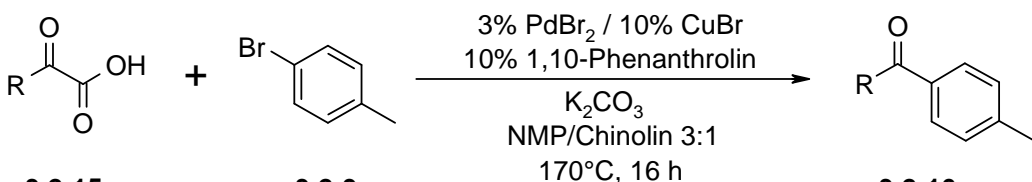
$  \begin{array}{ccc}  \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{C}-\text{OH} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} & \xrightarrow[\text{170}^\circ\text{C, 2 h}]{\begin{array}{c} 5\% \text{ Cu}_2\text{O} \\ 10\% \text{ 1,10-Phenanthrolin} \\ \text{NMP/Chinolin 3:1} \end{array}} & \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{H} \end{array} \\  \text{3.2-15} & & \text{3.2-16}  \end{array}  $		
Eintrag	Rest	Ausbeute (%) <sup>a</sup>
1	Methyl	-
2	<i>tert.</i> -Butyl	4
3	Phenyl	6
4	Cinnamyl	<1

Reaktionsbedingungen: 1 mmol Oxocarbonsäure, 5 mol% Cu<sub>2</sub>O, 10 mol% 1,10-Phenanthrolin, 2 ml NMP/Chinolin 3:1, 170°C, 2 h. a) Korrigierte GC-Ausbeuten mit Tetradecan als internem Standard.

Es zeigte sich, dass bei der Verwendung von Kupfer(I)-oxid manche der 2-Oxocarbonsäuren decarboxyliert werden können. Nur ausgehend von *tert.*-Butyl, Phenyl und Cinnamyl-2-Oxocarbonsäure konnte das gewünschte Produkt in Spuren nachgewiesen werden und ein Druckaufbau im Reaktionsgefäß nach Ablauf der Reaktion festgestellt werden, der auf die Bildung von Kohlendioxid hinweist (Einträge 3 – 5).

Parallel zu den Decarboxylierungsversuchen wurden Experimente zur Kreuzkupplung durchgeführt. Dazu wurden die 2-Oxocarbonsäuren durch eine Base *in situ* in die entsprechenden 2-Oxocarboxylate überführt und unter den Bedingungen der decarboxylierenden Biarylsynthese<sup>61</sup> mit *para*-Bromotoluol umgesetzt (Tabelle 6).

Tabelle 6. Erste Versuche zur Kreuzkupplung.

		
<b>3.2-15</b>	<b>3.2-9</b>	<b>3.2-16</b>
Eintrag	Rest	Ausbeute (%) <sup>a</sup>
1	Methyl	-
2	<i>tert.</i> Butyl	27
3	Phenyl	21
4	Cinnamyl	-

*Reaktionsbedingungen:* 1 mmol Oxocarbonsäure, 1.2 mmol *para*-Bromotoluol, 3 mol% PdBr<sub>2</sub> 10 mol% CuBr, 10 mol% Phenanthrolin, 2 ml NMP/Chinolin 3:1, 170°C, 16 h. a) Korrigierte GC-Ausbeuten mit Tetradecan als internem Standard.

Es wurde erstmals gezeigt, dass manche der 2-Oxocarbonsäuren decarboxylierend mit einem Arylhalogenid zu den gewünschten Ketonen gekuppelt werden können. *tert.*-Butyl- und Phenyl-2-Oxocarbonsäure ergaben das gewünschte Keton in moderaten Ausbeuten (Einträge 2 und 3). Methyl- und Cinnamyl-2-Oxocarbonsäure lieferten kein Produkt (Einträge 1 und 4).

Aus den Ergebnissen folgte, dass das intermediär gebildete Acylanionenäquivalent im Falle von Phenyl- und *tert.*-Butyl-2-Oxocarbonsäure unter den gegebenen Reaktionsbedingungen lange genug stabil bleibt, um in einer Kreuzkupplung umgesetzt werden zu können. Es wurde somit nicht nach bekannten Nebenreaktionen bzw. Zerfallswegen über Decarbonylierung, Oxidation (Dimerisierung), oder Protonenabstraktion zum Aldehyd aufgebraucht.

Nachdem so erstmalig das Konzept der Reaktion bestätigt wurde, sollten die Grenzen des Katalysatorsystems und die Limitierungen bezüglich der Reaktionsbedingungen untersucht werden (Tabelle 7).

Tabelle 7. Optimierung der Reaktionsbedingungen.

Eintrag	Ketocarb. [Äq.]	Pd(acac) <sub>2</sub> [mol%]	CuI [mol%]	Base	Temp. [°C]	Dauer [h]	Ausbeute (%) <sup>a</sup>
1	0 <sup>b</sup>	3	10	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	170	16	14
2	1.2	3	10	-	170	16	27
3	1.2	3	10	-	170	24	32
4	1.2	3	10	-	160	24	15
5	1.2	3	15	-	170	24	49
6	1.2	3	20	-	170	24	54
7	1.5	3	20	-	170	24	70
8	2	3	20	-	170	24	70
9	1.5	3	20	-	170	36	100
10	1.5	1	15	-	170	86	100

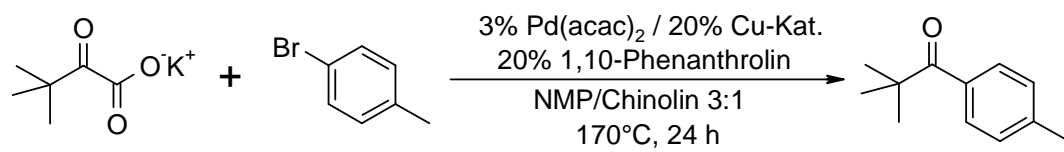
Reaktionsbedingungen: *tert.*-Butyl-2-oxocarbonsäure, CuI, 1,10-Phenanthrolin, 1 mmol Base, 2 ml NMP/Chinolin 3:1. a) Korrigierte GC-Ausbeuten mit Tetradecan als internem Standard. b) 1.2 mmol freie *tert.*-Butyl-2-oxocarbonsäure wurden eingesetzt.

Es zeigte sich, dass anstelle des Einsatzes der freien *tert.*-Butyl-2-oxocarbonsäure und der Zugabe von Kaliumcarbonat als Base der Einsatz von präformiertem Kalium-*tert.*-butyl-2-oxocarboxylat die Ausbeute von 14% auf 27% nahezu verdoppelte (Eintrag 2). Eine Verlängerung der Reaktionsdauer von 16 h auf 24 h erhöhte die Ausbeute von 27% auf 32% (Eintrag 3). Ein Absenken der Reaktionstemperatur verminderte die Ausbeute um mehr als die Hälfte, daher wurde eine Reaktionstemperatur von 170°C beibehalten (Eintrag 4). Eine Erhöhung der Kupfermenge von 10% über 15% auf 20% bewirkte eine Ausbeutesteigerung der Ausbeute auf von 32% auf 54% (Einträge 5 und 6).

Eine Erhöhung der Menge des eingesetzten Oxocarboxylates von einem 1.2-fachen auf einen 1.5-fachen Überschuss erhöht die Ausbeute auf 70%, wo hingegen ein zweifacher Überschuss keine weitere Ausbeutesteigerung bewirkt (Einträge 7 und 8). Verlängert man unter diesen Bedingungen die Reaktionsdauer auf 36 Stunden, so wird erstmals eine quantitative Ausbeute erzielt (Eintrag 9). Eine Reduzierung der Palladiummenge auf 1 mol% und der Kupfermenge auf 15 mol% ist ohne Ausbeuteverlust möglich, wenn die Reaktionszeit auf 86 Stunden erhöht wird (Eintrag 10).

Diese Ergebnisse zeigen, dass quantitative Ausbeuten für die Reaktion von Kalium-*tert.*-butyl-2-oxocarboxylat mit *para*-Bromotoluol erhalten werden können, wenn ein einfaches Katalysatorsystem bestehend aus Palladiumacetylacetonat, Kupfer(I)-iodid und 1,10-Phenanthrolin eingesetzt wird. Mit Hilfe dieses Katalysatorsystems gelang es sogar, das weniger reaktive, sterisch gehinderte Kalium-*tert.*-butyl-2-oxocarboxylat zum Keton umzusetzen (Tabelle 8).

Tabelle 8. Optimierung der Kupferquelle.

		
<b>3.2-15</b>	<b>3.2-9</b>	<b>3.2-16</b>
Eintrag	Kupferquelle	Ausbeute (%) <sup>a</sup>
1	CuI	64
2	CuBr	63
3	CuCO <sub>3</sub> ·Cu(OH) <sub>2</sub> <sup>b</sup>	52
4	CuO	51
5	Cu <sub>2</sub> O <sup>b</sup>	44
6	Cu(PPh) <sub>3</sub> NO <sub>3</sub> Phen	18
7	-	0

Reaktionsbedingungen: 1.5 mmol Kaliumoxo-*tert.*-butylacetat, 1.0 mmol *para*-Bromotoluol, 3 mol% Pd(acac)<sub>2</sub>, 20 mol% Cu-Kat., 20 mol% Phenanthrolin, 2 ml NMP/Chinolin 3:1, 170°C, 24 h. a) Korrigierte GC-Ausbeuten mit Tetradecan als internem Standard. b) 10 mol%.

Es zeigte sich, dass mit Kupfer(I)-iodid und Kupfer(I)-bromid auch bei den aliphatischen 2-Oxocarboxylaten die besten Ausbeuten erzielt werden können (Einträge 1 und 2). Die Verwendung anderer Kupferquellen führte lediglich zu einer Verminderung der Ausbeuten (Einträge 3-6). Verzichtete man auf die Zugabe einer Kupferquelle, wurde kein Produkt erhalten (Eintrag 7).

Ermutigt von diesen guten Ergebnissen wurde als nächstes versucht, durch Zugabe von Liganden die bevorzugt am Kupfer koordinieren, die Decarboxylierungsaktivität zu erhöhen (Tabelle 9).

Tabelle 9. *Einfluss von Stickstoffliganden.*

Eintrag	Ligand	Ausbeute (%) <sup>a</sup>
1	1,10-Phenanthrolin	64
2	4,7-Diphenylphenanthrolin	41
3	Neocuproin	6
4	Bathocuproin	4
5	5-Nitrophenanthrolin	9
6	2,2'-Bipyridyl	24
7	4,4'-Dimethyl-2,2'-Bipyridyl	57

*Reaktionsbedingungen:* 1.5 mmol Kaliumoxo-*tert*.butylacetat, 1.0 mmol *para*-Bromotoluol, 3 mol% Pd(acac)<sub>2</sub>, 20 mol% CuI, 20 mol% Ligand, 2 ml NMP/Chinolin 3:1, 170°C, 24 h. a) Korrigierte GC-Ausbeuten mit Tetradecan als internem Standard. b) 10 mol%.

Wie erwartet, erwies sich das im AK Goossen bereits in vielen katalytischen decarboxylierten Kreuzkupplungen erfolgreich eingesetzte 1,10-Phenanthrolin auch in der Umsetzung von 2-Oxocarboxylaten als bester Ligand (Eintrag 1). Das phenylsubstituierte 4,7-Diphenylphenanthrolin ergab eine verminderte Ausbeute (Eintrag 2). Phenanthroline mit Substituenten in der Nähe der koordinierenden Stickstoffatome führten aufgrund der sterischen Hinderung zu stark reduzierten Ausbeuten (Einträge 3 und 4). In Gegenwart einer

elektronenziehenden Nitrogruppe im Phenanthrolingerüst konnte nur eine stark reduzierte Ausbeute von 9% erhalten werden (Eintrag 5). Das unsubstituierte 2,2'-Bipyridyl führte zu geringeren Ausbeuten (Eintrag 6). Dimethylbipyridyl dagegen ergab überraschenderweise eine gute Ausbeute, die nur knapp unter der von 1,10-Phenanthrolin lag (Eintrag 7).

### **3.2.3 Synthese von Ketonen aus $\alpha$ -Oxocarboxylaten und Arylbromiden durch Cu/Pd-katalysierte decarboxylierende Kreuzkupplung**

Aufbauend auf den ermutigenden Ergebnissen bei der Umsetzung von Kalium-*tert*.butyl-2-oxocarboxylat zum entsprechenden Keton sollte eine praktische, universell einsetzbare Synthesemethode für Aryl- und Arylalkylketone ausgehend von 2-Oxocarboxylaten entwickelt werden. Die Zielsetzung der Optimierung lag darin, eine möglichst große Anwendungsbreite, eine Absenkung der Reaktionstemperatur, eine Verkürzung der Reaktionsdauer und eine Verminderung der Katalysatormengen sowie der Menge des eingesetzten Startmaterials zu erreichen. Das reaktive und sterisch weniger gehinderte aromatische Kalium-phenyl-2-oxoacetat wurde als Startmaterial für die Optimierung gewählt.

Das Modellsystem, bestehend aus Kaliumoxophenylacetat und *para*-Bromotoluol, sollte mit verschiedenen Kombinationen von Kupfer und Palladiumkatalysatoren unter Optimierung der Reaktionsbedingungen getestet werden. Diese Untersuchungen wurden in Zusammenarbeit mit Dr. Felix Rudolphi durchgeführt<sup>80</sup>. In diesen ersten durchgeführten Katalysereihenversuchen zeigte sich, dass ein Katalysatorsystem bestehend aus 15 mol% Kupfer(I)-bromid und 15 mol% 1,10-Phenanthrolin in Kombination mit 1 mol% Palladium(II)-1,1,1,5,5,5-hexafluoroacetylacetonat und 3 mol% Tris(*ortho*-tolyl)phosphin in einem Lösungsmittelgemisch von NMP / Chinolin im Verhältnis 3:1 bei einer Temperatur von 170°C optimale Ergebnisse lieferte. Mit diesem Katalysatorsystem wurde nach einer Reaktionszeit von 16 Stunden in der Modellreaktion eine nahezu quantitative Ausbeute an Arylketon erhalten.

Mit dem gefundenen hoch aktiven Katalysatorsystem wurde die Anwendungsbreite der neuen Reaktion in der Arylketonsynthese getestet. Verschiedene aromatische 2-Oxocarboxylate wurden mit einer Reihe von Arylhalogeniden umgesetzt. Es zeigte sich dabei, dass Kaliumoxophenylacetat sowohl mit elektronenreichen, als auch mit elektronenarmen Aryl- und Heteroarylbromiden in guten Ausbeuten zu Arylketonen reagiert. Außerdem werden viele



funktionelle Gruppen wie Ester, Ketone und Nitrile toleriert. Ebenfalls wurde *para*-Bromotoluol mit diversen alkyl-, aryl-, und heteroarylsubstituierten 2-Oxocarbonsäuren in guten Ausbeuten gekuppelt. Bei der Umsetzung thermisch labiler vinylicher 2-Oxocarbonsäuren oder sterisch extrem abgeschirmter Arylhalogeniden werden die Grenzen des Katalysatorsystems erreicht und minimale bis gar keine Ausbeuten erzielt. Diese Ergebnisse sind in der folgenden Publikation veröffentlicht.

Alle experimentellen Arbeiten im Rahmen der folgenden Veröffentlichung wurden in Kooperation mit Dr. Felix Rudolphi durchgeführt.

Reproduced with permission from: Oppel C.; Rudolphi F.; Rodriguez N.; Gooßen L. J., *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3085-3088: Synthese von Ketonen aus  $\alpha$ -Oxocarboxylaten und Arylbromiden durch Cu/Pd-katalysierte decarboxylierende Kreuzkupplung. Copyright 2008 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co KGaA, Weinheim.

# Synthese von Ketonen aus $\alpha$ -Oxocarboxylaten und Arylbromiden durch Cu/Pd-katalysierte decarboxylierende Kreuzkupplung\*\*

Lukas J. Goossen,\* Felix Rudolphi, Christoph Oppel und Nuria Rodríguez

Dr. Nikolaus Müller gewidmet

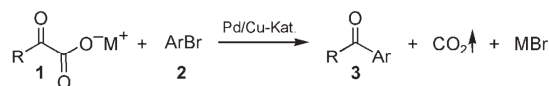
Arylketone sind wichtige Strukturelemente in Wirkstoffen und funktionellen Materialien.<sup>[1]</sup> Neben Friedel-Crafts-Acylierungen,<sup>[2]</sup> in denen diese Produkte meist als Isomerenmische anfallen, werden sie insbesondere durch Umsetzungen aktivierter Carbonsäurederivate mit metallorganischen Reagentien erhalten,<sup>[3]</sup> z.B. aus Weinreb-Amiden und Grignard-Verbindungen.<sup>[4]</sup> Übergangsmetallkatalysatoren erhöhen die Effizienz solcher Kreuzkupplungen so weit, dass selbst wenig reaktive Kohlenstoffnucleophile wie Organozinkverbindungen oder Boronsäuren umgesetzt werden.<sup>[5–7]</sup> Dadurch wird die Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen deutlich verbessert. Besonders bequem sind Reaktionsvarianten, bei denen Carbonsäuren in situ aktiviert werden, z.B. palladiumkatalysierte Direktsynthesen von Arylketonen aus Arylboronsäuren und Carbonsäuren in Gegenwart von Anhydriden<sup>[8]</sup> oder Kupplungsreagentien.<sup>[9]</sup>

Eine umgekehrte Vorgehensweise, die Kupplung von Acylanionen-Äquivalenten mit Kohlenstoffelektrophilen, wird dagegen vorwiegend bei der Synthese von Alkylketonen eingesetzt.<sup>[10]</sup> Die Umpolung der Carbonylfunktion wird dabei durch Überführung von Aldehyden in Cyanhydrine, Acetale, Dithiane oder Hydrazone erreicht.<sup>[11]</sup> Für die katalytische Arylierung von Acylanionen-Äquivalenten gibt es dagegen nur wenige Beispiele, darunter die von Hartwig et al. beschriebene Kupplung von Arylbromiden mit *N*-tert-Butylhydrazonen.<sup>[12]</sup> Nachteilig bei allen Reaktionen dieses Typs sind die zusätzlichen Derivatisierungs- und Verseifungsschritte, sowie die Verwendung starker Basen. Arylierungen von Aldehyden unter C-H-Aktivierung bieten eine atomökonomische Alternative, sind aber bisher nur mit einem eingeschränkten Spektrum an teuren Aryliodiden möglich.<sup>[13]</sup>

Im Folgenden stellen wir eine neue Strategie zur Synthese von Arylketonen vor, bei der Salze von  $\alpha$ -Oxocarbonsäuren durch Decarboxylierung an einem Kupferkatalysator in

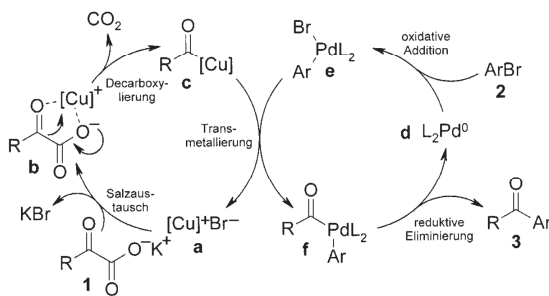
Acylkupferspezies überführt und an einem Palladiumkatalysator mit Arylhalogeniden aryliert werden.

Mit unserer Biarylsynthese aus Benzoaten und Arylhalogeniden gelang uns der Nachweis, dass decarboxylierende Kreuzkupplungen wertvolle Alternativen zu entsprechenden Umsetzungen von Organometallverbindungen sein können.<sup>[14]</sup> Bei nachfolgenden Untersuchungen zum Mechanismus der Decarboxylierung von Benzoessäuren<sup>[15]</sup> beobachteten wir, dass ein Katalysatorsystem aus Kupfer(I)-oxid und 1,10-Phenanthrolin auch die Decarboxylierung von 2-Oxophenyllessigsäure zu Benzaldehyd vermittelte.<sup>[16]</sup> Wir vermuteten, dass dabei am Kupfer ein Acylanionen-Äquivalent erzeugt und zum Aldehyd protoniert worden war. Daher fassten wir den Plan, diese Decarboxylierung in Abwesenheit von Protonen unter basischen Bedingungen auszuführen und mit einer palladiumvermittelten Kreuzkupplung mit Arylhalogeniden zu einer decarboxylierenden Ketonsynthese zu kombinieren (Schema 1). Der Vorteil dieser Strategie besteht darin, dass die Acylnucleophile ohne Schutzgruppentechnik und ohne starke Basen in situ aus leicht zugänglichen und stabilen Salzen von  $\alpha$ -Oxocarbonsäuren erzeugt werden.<sup>[17]</sup>



Schema 1. Synthese von Ketonen aus  $\alpha$ -Oxocarbonsäuren.

Der hypothetische Mechanismus der geplanten Transformation ist in Schema 2 illustriert: Das Kalium- $\alpha$ -oxocarboxylat **1** reagiert zunächst in einer Ligandenmetathese mit



Schema 2. Postulierter Katalysezyklus für die Arylketonsynthese.

[\*] Prof. Dr. L. J. Goossen, F. Rudolphi, C. Oppel, Dr. N. Rodríguez  
FB Chemie – Organische Chemie, TU Kaiserslautern  
Erwin-Schrödinger-Straße, Geb. 54, 67663 Kaiserslautern  
(Deutschland)  
Fax: (+49) 631-205-3921  
E-Mail: goossen@chemie.uni-kl.de  
Homepage: <http://www.chemie.uni-kl.de/goossen>

[\*\*] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Saligo GmbH für finanzielle Unterstützung sowie dem FCI, der Studienstiftung des deutschen Volkes und der Alexander-von-Humboldt-Stiftung für Stipendien.

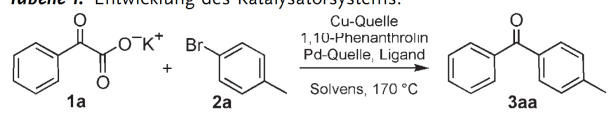
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

## Zuschriften

dem Kupfer(I)-Komplex **a** zum Kupfercarboxylat **b**. Durch Decarboxylierung bildet sich daraus eine Acylkupferspezies **c**, die in einem Transmetallierungsschritt den Arylrest auf die Palladium(II)-Spezies **e** überträgt, die ihrerseits aus der oxidativen Addition des Arylhalogenids **2** an den Palladium(0)-Katalysator **d** hervorgeht. Dabei wird der Kupfer(I)-Halogenidkomplex **a** freigesetzt und der Katalysezyklus für das Kupfer geschlossen. Der Palladiumkatalysator **d** wird durch die reduktive Eliminierung des Arylketons **3** aus der Acyl-Aryl-Palladiumspezies **f** regeneriert.

Um auf der Grundlage dieser Überlegungen eine praktikable Ketonsynthese zu entwickeln, untersuchten wir anhand der Testreaktion von Kaliumoxophenylacetat (**1a**) mit 4-Bromtoluol (**2a**) verschiedene Kombinationen von Kupfer- und Palladiumkatalysatoren auf ihre Wirksamkeit (Tabelle 1). Wir erhielten mit einem Katalysatorsystem, das sich bereits in der decarboxylierenden Biarylsynthese bewährt hatte (15 Mol-% Kupfer(I)-iodid/1,10-Phenanthrolin und 1 Mol-% Palladium(II)-acetylacetonat) bei 170 °C in *N*-Methylpyrrolidon(NMP)/Chinolin bescheidene Ausbeuten an Phenyl-4-tolylketon (Nr. 1). Die Beobachtung, dass weder Kupfer noch Palladium alleine als Katalysatoren wirksam sind (Nr. 2 und 3), stützt den skizzierten Reaktionspfad und lässt Mechanismen vom Ullmann- oder Heck-Typ unwahrscheinlich erscheinen.

Tabelle 1: Entwicklung des Katalysatorsystems.<sup>[a]</sup>



	Cu-Quelle	Pd-Quelle	Ligand	Solvens	Ausb. [%]
1	CuI	[Pd(acac) <sub>2</sub> ]	–	NMP/Chin. <sup>[b]</sup>	26
2	CuI	–	–	NMP/Chin. <sup>[b]</sup>	0
3	–	[Pd(acac) <sub>2</sub> ]	–	NMP/Chin. <sup>[b]</sup>	0
4	Cu <sub>2</sub> O	[Pd(acac) <sub>2</sub> ]	–	NMP/Chin. <sup>[b]</sup>	20
5	CuOAc	[Pd(acac) <sub>2</sub> ]	–	NMP/Chin. <sup>[b]</sup>	35
6	CuBr	[Pd(acac) <sub>2</sub> ]	–	NMP/Chin. <sup>[b]</sup>	37
7	CuBr	[Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ] <sup>[c]</sup>	–	NMP/Chin. <sup>[b]</sup>	31
8	CuBr	PdCl <sub>2</sub>	–	NMP/Chin. <sup>[b]</sup>	34
9	CuBr	[Pd(F <sub>6</sub> -acac) <sub>2</sub> ]	–	NMP/Chin. <sup>[b]</sup>	38
10	CuBr	[Pd(F <sub>6</sub> -acac) <sub>2</sub> ]	Binap <sup>[c]</sup>	NMP/Chin. <sup>[b]</sup>	26
11	CuBr	[Pd(F <sub>6</sub> -acac) <sub>2</sub> ]	PPh <sub>3</sub>	NMP/Chin. <sup>[b]</sup>	31
12	CuBr	[Pd(F <sub>6</sub> -acac) <sub>2</sub> ]	dppf <sup>[c]</sup>	NMP/Chin. <sup>[b]</sup>	33
13	CuBr	[Pd(F <sub>6</sub> -acac) <sub>2</sub> ]	P( <i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	NMP/Chin. <sup>[b]</sup>	62
14	CuBr	[Pd(F <sub>6</sub> -acac) <sub>2</sub> ]	P( <i>o</i> -Tol) <sub>3</sub>	NMP/Chin. <sup>[b]</sup>	58
15	CuBr	[Pd(F <sub>6</sub> -acac) <sub>2</sub> ]	P( <i>o</i> -Tol) <sub>3</sub> <sup>[d]</sup>	NMP/Chin. <sup>[b]</sup>	70
16	CuBr	[Pd(F <sub>6</sub> -acac) <sub>2</sub> ]	P( <i>o</i> -Tol) <sub>3</sub> <sup>[d]</sup>	NMP/Chin. <sup>[b]</sup>	99 <sup>[e]</sup>
17	CuBr	[(( <i>o</i> -Tol) <sub>2</sub> PC <sub>7</sub> H <sub>6</sub> )Pd(μ-OAc)] <sub>2</sub>	–	NMP/Chin. <sup>[b]</sup>	95 <sup>[e]</sup>
18	CuBr	[Pd(F <sub>6</sub> -acac) <sub>2</sub> ]	P( <i>o</i> -Tol) <sub>3</sub> <sup>[d]</sup>	Mesitylen/Chin. <sup>[b]</sup>	20 <sup>[e]</sup>
19	CuBr	[Pd(F <sub>6</sub> -acac) <sub>2</sub> ]	P( <i>o</i> -Tol) <sub>3</sub> <sup>[d]</sup>	NMP	56 <sup>[e]</sup>
20	CuBr	[Pd(F <sub>6</sub> -acac) <sub>2</sub> ]	P( <i>o</i> -Tol) <sub>3</sub> <sup>[d]</sup>	Chin.	92 <sup>[e]</sup>
21 <sup>[f]</sup>	CuBr	[Pd(F <sub>6</sub> -acac) <sub>2</sub> ]	P( <i>o</i> -Tol) <sub>3</sub> <sup>[d]</sup>	NMP/Chin. <sup>[b]</sup>	90 <sup>[g]</sup>

[a] Reaktionsbedingungen: 15 Mol-% Cu-Kat., 1 Mol-% Pd-Kat., 3 Mol-% Ligand (1.5 Mol-% bei zweizähligen Liganden), 15 Mol-% 1,10-Phenanthrolin, 2 mL Solvens (Chin.=Chinolin), 170 °C, 6 h. [b] Mischungsverhältnis 3:1. [c] dba = *trans,trans*-Dibenzylidenacetone, Binap = 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl, dppf = 1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen. [d] 2 Mol-% Ligand. [e] Nach 16 h. [f] Kalium-3,3,3-trimethylpyruvat als Substrat. [g] Nach 36 h.

Weitere Untersuchungen zeigten, dass aus Kupfer(I)-bromid als Kupfer- und Palladium(II)-1,1,1,5,5,5-hexafluoracetylacetonat, [Pd(F<sub>6</sub>-acac)<sub>2</sub>], als Palladiumquelle besonders effektive Katalysatoren entstehen (Nr. 6 und 9). Auch der Zusatz von Phosphanliganden beeinflusst die Umsetzung vorteilhaft, wobei Tris(*o*-tolyl)phosphan (P(*o*-Tol)<sub>3</sub>) die besten Ergebnisse lieferte (Nr. 14 und 15). Mit dem so optimierten Katalysatorsystem wurden bereits nach 6 Stunden 70 % und nach 16 Stunden eine fast quantitative Ausbeute erzielt (Nr. 16). Ähnlich gute Ergebnisse wie der in situ erzeugte Palladiumkatalysator lieferte der lagerfähige Palladacyclus *trans*-Di(μ-acetato)bis[*o*-(tolylphosphanyl)benzyl]-dipalladium(II) (Nr. 17).<sup>[18]</sup> Unter den Lösungsmitteln erwiesen sich Chinolin oder NMP/Chinolin-Gemische als besonders geeignet, wobei durch Verwendung von Pyridin anstelle von Chinolin eine Rückflusstemperatur von 170 °C eingestellt werden kann. Dies ist besonders bei Reaktionen im größeren Maßstab sinnvoll, um die Restfeuchtigkeit kontinuierlich durch azeotrope Destillation zu entfernen.

Um sicherzustellen, dass sich das Katalysatorsystem auch für weniger reaktive α-Oxocarbonsäuren als Substrate eignet, führten wir einige Experimente mit Kalium-3,3,3-trimethylpyruvat (**1b**) durch. Da selbst dieses extrem stark abgeschirmte Derivat innerhalb von 36 Stunden in guten Ausbeuten reagierte (Nr. 21), setzten wir das optimierte Katalysatorsystem unverändert für die Reaktionen einer Vielfalt von Arylbromiden mit unterschiedlichen α-Oxocarbonsäuren ein (Tabelle 2).

Dabei zeigte sich einerseits, dass Kaliumoxophenylacetat mit elektronenreichen wie elektronenarmen Aryl- und Heteroarylbromiden in guten Ausbeuten zu den Phenylketonen reagiert, wobei viele funktionelle Gruppen toleriert werden, unter anderem Ester, Ketone und Nitrile. Andererseits ließ sich 4-Bromtoluol mit diversen alkyl-, aryl- und heteroaryl-substituierten α-Oxocarbonsäuren in guten Ausbeuten kuppeln. Die Grenzen des gegenwärtigen Katalysatorsystems wurden erst mit thermisch instabilen (**3ia**, vinyliche α-Oxocarbonsäuren) oder sterisch extrem abgeschirmten Substraten (**3ao**, **3la**) erreicht.

Zusammenfassend wurde mit dieser decarboxylierenden Kreuzkupplung eine einstufige Synthese von Arylketonen erschlossen, die breit anwendbar ist und im Unterschied zu herkömmlichen Ketonsynthesen keine metallorganischen Reagentien erfordert. Stattdessen werden einfache handhabbare, gut zugängliche Salze von Carbonsäuren, die zum Teil als Zwischenprodukte bei der Herstellung von Aminosäuren großtechnisch verfügbar sind, als Quelle für Acylnucleophile genutzt. Diese Reaktion verdeutlicht, dass das Konzept der decarboxylierenden Kreuzkupplung keineswegs auf die Synthese von Biarylen beschränkt ist, sondern als Grundlage für die Entwicklung eines breiten Spektrums nachhaltiger Kreuzkupplungen dienen kann. Eine Erweiterung der decarboxylierenden Kupplungen auf Arylchloride sowie die Senkung der Reaktionstemperaturen durch die Entwicklung aktiverer Decarboxylierungskatalysatoren sind Gegenstand weiterer Untersuchungen.

Tabelle 2: Anwendungsbreite der neuen Ketonsynthese.<sup>[a]</sup>

$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}^-\text{K}^+ + \text{ArBr} \xrightarrow[\text{NMP/Chinolin}]{\text{CuBr, 1,10-Phenanthrolin, [Pd(F}_6\text{-acac)}_2\text{], P(o-Tol)}_3\text{}} \text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{Ar}$			
Produkt	Ausb. [%] <sup>[a]</sup>	Produkt	Ausb. [%] <sup>[b]</sup>
	83		90 <sup>[c]</sup>
	82		67
	59		56
	83		82
	99		78
	70		72
	57		50
	73		26
	72		69 <sup>[c]</sup>
	64		59
	96		51
	45		34 <sup>[c]</sup>
	52		5 <sup>[d]</sup>

[a] Reaktionsbedingungen: 15 Mol-% CuBr, 1 Mol-% [Pd(F<sub>6</sub>-acac)<sub>2</sub>], 2 Mol-% P(o-Tol)<sub>3</sub>, 15 Mol-% 1,10-Phenanthrolin, 2 mL NMP/Chinolin (3:1), 170 °C, 16 h. Der Substituent aus der α-Oxocarbonsäure ist auf der linken Seite der Carbonylgruppe gezeichnet. [b] Ausbeuten an isoliertem Produkt. [c] Nach 36 h. [d] GC-Ausbeute.

### Experimentelles

**3ba:** Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurden Kalium-3,3,3-trimethylpyruvat (5.05 g, 30.0 mmol), Palladium(II)-1,1,1,5,5,5-hexa-

fluoracetylacetonat (104.1 mg, 0.20 mmol) und Kupfer(I)-bromid (430.4 mg, 3.00 mmol) unter Stickstoff vorgelegt und mit einer Lösung von 4-Bromtoluol (3.42 g, 2.46 mL, 20 mmol), Tris(o-tolyl)phosphan (182.6 mg, 0.6 mmol) und 1,10-Phenanthrolin (541 mg, 3.0 mmol) in 36 mL NMP und 8.5 mL Pyridin versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 36 Stunden unter Rückfluss erhitzt (170 °C), nach dem Abkühlen durch Celite filtriert und der Filterkuchen mit Diethylether nachgespült. Das Filtrat wurde mit 1 M Salzsäure (3 × 20 mL) gewaschen, und die wässrigen Phasen wurden mit Diethylether (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 100 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels und einer Kugelrohrdestillation (105 °C/4 × 10<sup>-3</sup> mbar) wurde das Produkt **3ba** als gelbes Öl erhalten (3.17 g, 90% Ausbeute). Die spektroskopischen Daten entsprechen denen von *tert*-Butyl(4-tolyl)keton (CAS 30314-44-4).

Die Versuche in Tabelle 2 wurden im 1.00-mmol-Maßstab in 20-mL-Gefäßen mit Septumkappen ausgeführt. Die Produkte wurden nach wässriger Aufarbeitung säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, Hexan/Ethylacetat-Gradient).

Eingegangen am 6. November 2007

Online veröffentlicht am 10. März 2008

**Stichwörter:** Arylketone · Homogene Katalyse · Kreuzkupplungen · Kupfer · Palladium

- [1] a) P. J. Masson, D. Coup, J. Millet, N. L. Brown, *J. Biol. Chem.* **1994**, 270, 2662–2668; b) K. R. Romines, G. A. Freeman, L. T. Schaller, J. R. Cowan, S. S. Gonzales, J. H. Tidwell, C. W. Andrews, D. K. Stammers, R. J. Hazen, R. G. Ferris, S. A. Short, J. H. Chan, L. R. Boone, *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 727–739.
- [2] C. W. Schellhammer in *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*, Band VII/2a (Hrsg.: E. Müller), Thieme, Stuttgart, **1973**, S. 15–379.
- [3] J. Cason, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64, 1106–1110.
- [4] S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3815–3818.
- [5] E. Negishi, F. Liu in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, S. 18–19.
- [6] a) E. Negishi, V. Bagheri, S. Chatterjee, F. T. Luo, J. A. Miller, A. T. Stoll, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5181–5184; b) P. Knochel, M. C. P. Yeh, S. C. Berk, J. Talbert, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2392–2394.
- [7] M. Haddach, J. R. McCarthy, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3109–3112.
- [8] a) L. J. Gooßen, K. Ghosh, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 3566–3568; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3458–3460; b) L. J. Gooßen, K. Ghosh, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3254–3267; c) L. J. Gooßen, L. Winkler, A. Döhring, K. Ghosh, J. Paetzold, *Synlett* **2002**, 1237–1240.
- [9] L. J. Gooßen, K. Ghosh, *Chem. Commun.* **2001**, 2084–2085.
- [10] E. J. Corey, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1965**, 77, 1134–1135; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1965**, 4, 1075–1077.
- [11] a) G. Stork, L. Maldonado, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 5286–5287; b) R. E. Damon, R. H. Schlessinger, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4551–4554; c) D. Seebach, *Angew. Chem.* **1969**, 81, 690–700; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 639–649; d) R. M. Adlington, J. E. Baldwin, J. C. Bottaro, M. W. D. Perry, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 1040–1041.
- [12] A. Takemiya, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14800–14801.
- [13] a) Y. C. Huang, K. K. Majumdar, C. H. Cheng, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1682–1684; b) S. Ko, B. Kang, S. Chang, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 459–461; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 455–457.

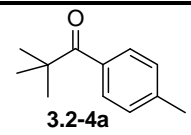
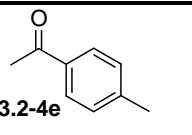
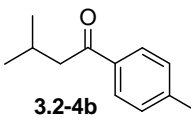
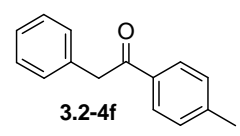
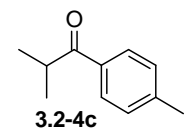
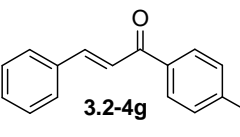
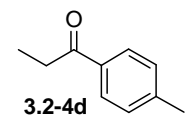
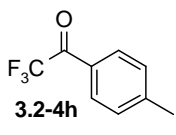
## Zuschriften

- [14] a) L. J. Gooßen, G. Deng, L. M. Levy, *Science* **2006**, *313*, 662–664; b) L. J. Gooßen, N. Rodríguez, B. Melzer, C. Linder, G. Deng, L. M. Levy, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4824–4833.
- [15] L. J. Gooßen, W. R. Thiel, N. Rodríguez, C. Linder, B. Melzer, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2241–2246.
- [16] Decarboxylierung von  $\alpha$ -Oxocarbonsäuren: a) A. Claus, R. Wollner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *18*, 1856–1861; b) T. Cohen, I. H. Song, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3780–3781.
- [17] Synthese von Acylcupraten aus Organolithiumverbindungen: D. Seyferth, R. C. Hui, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4551–4553.
- [18] W. A. Herrmann, C. Brossmer, K. Öfele, C. P. Reisinger, T. Priemeier, M. Beller, H. Fischer, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1989–1992; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1844–1848.

### 3.2.4 Anwendung der Methode auf aliphatische Oxocarboxylate

Die in der Arylketonsynthese optimierte Methode wurde nun auf die Alkyl-2-oxocarboxylate **3.2-4a-h** angewendet. Dabei erwies sich erneut ein Katalysatorsystem, bestehend aus 1 mol% Palladiumhexafluoroacetylacetonat in Kombination mit 2 mol% Tris-*ortho*-Tolylphosphin, 15 mol% Kupfer(I)-bromid und 15 mol% 1,10-Phenanthrolin in einem Lösungsmittelgemisch aus 2 ml NMP / Chinolin in Verhältnis 3:1 bei einer Temperatur von 170°C als wirkungsvollstes Katalysatorsystem. Eine Verlängerung der Reaktionsdauer von 16 Stunden auf 36 Stunden war aufgrund der geringeren Aktivität aliphatischer 2-Oxocarboxylate nötig, um hohe Ausbeuten der gewünschten Arylalkylketone zu erreichen. Die Anwendungsbreite der Umsetzung wurde an verschiedenen aliphatischen Ketocarboxylaten (**3.2-4a-h**) überprüft (Tabelle 10).

Tabelle 10. Anwendungsbreite der aliphatischen Carbonsäure.

$  \begin{array}{c}  \text{O} \\  \parallel \\  \text{R}-\text{C}-\text{C}-\text{O}^-\text{K}^+ \\  \parallel \\  \text{O}  \end{array}  + \text{Br}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3  $			$  \begin{array}{c}  \text{O} \\  \parallel \\  \text{R}-\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3  \end{array}  $		
1% Pd(F <sub>6</sub> -acac) <sub>2</sub> / 15% CuBr 2% Tris-Orthotolylphosphin 15% 1,10-Phenanthrolin NMP/Chinolin 3:1 170°C, 36 h					
Eintrag	Produkt	Ausb. (%)	Eintrag	Produkt	Ausb. (%)
1	 3.2-4a	90	5	 3.2-4e	-
2	 3.2-4b	69	6	 3.2-4f	34
3	 3.2-4c	-	7	 3.2-4g	-
4	 3.2-4d	-	8	 3.2-4h	-

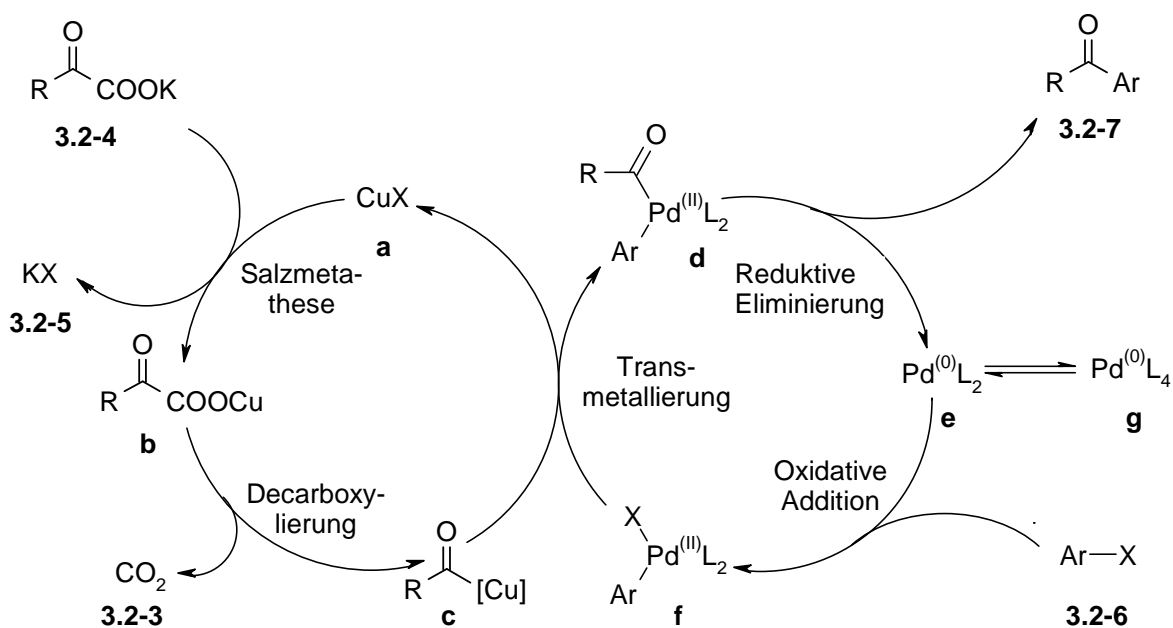
Reaktionsbedingungen: 1.2 mmol Kaliumoxoacetat, 1.0 mmol Arylhalogenid, 1 mol% Pd(F<sub>6</sub>-acac)<sub>2</sub>, 2 mol% Tris-*o*-tolylphosphin, 15 mol% CuBr, 15 mol% Phenanthrolin, 2 ml NMP/Chinolin, 170°C, 36 h, isolierte Ausbeuten.



Es konnten drei aliphatische Verbindungen mit guten Ausbeuten gekuppelt werden. Dies waren *tert.*-Butyl-2-oxocarboxylat in einer Ausbeute von 90%, Isobutyl-2-oxocarboxylat mit 69% und Benzyl-2-oxocarboxylat mit 34% (Eintrag 1, 2 und 6). Die sterisch ungehinderten Methyl-, Ethyl- und Isopropyl-2-oxocarboxylate hatten sich in den Vorversuchen als unreaktiv erwiesen und konnten auch mit dem optimierten Katalysatorsystem nicht zu den entsprechenden Ketonen umgesetzt werden (Einträge 3-5). Cinnamyl-2-oxocarboxylat zersetzte sich bei Temperaturen größer 120°C (Eintrag 7). Trifluormethyl-2-oxocarboxylat reagierte ebenfalls nicht zum gewünschten Produkt (Eintrag 8).

### 3.2.5 Mechanismus

Der für diese Umsetzung vorgeschlagene Kupfer- und Palladium-vermittelte Mechanismus besteht aus zwei miteinander verknüpften Katalysezyklen (Schema 66).



Schema 66. Postulierter Katalysezyklus der Ketonsynthese aus 2-Oxocarboxylaten.

Im ersten Schritt reagiert das Kalium-2-oxocarboxylat (**3.2-4**) in einer Ligandenmetathese mit dem Kupfer(I)-Komplex **a** zum Kupfercarboxylat **b**, dabei wird ein Kaliumsalz als Koppelprodukt **3.2-5** freigesetzt. Das Intermediat **b** bildet nach erfolgter Decarboxylierung eine Acylkupferverbindung **c**, die in einem Transmetallierungsschritt den Acylrest R-C=O auf die Palladiumverbindung **d** überträgt. Diese Palladiumverbindung entstammt aus der oxidativen Addition des Arylhalogenides **3.2-6** an den Palladium(0)-Katalysator **e**. Bei der

Transmetallierung wird der Kupfer(I)-Halogenidkomplex **a** regeneriert und der Katalysezyklus bezüglich des Kupfers geschlossen. Der Palladiumkatalysator **e** wird durch reduktive Eliminierung des Arylketons **3.2-7** aus der Aryl-Acyl-Palladiumverbindung **d** regeneriert und so der Katalysezyklus auch bezüglich des Palladiums geschlossen.

Bei der im AK Gooßen entwickelten decarboxylierenden Biarylsynthese wurde festgestellt, dass koordinierende Gruppen in Nachbarschaft zur Carboxylat-Gruppe einen erheblichen Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit dieser decarboxylierenden Umsetzungen haben. Dabei erwies sich *ortho*-Nitrobenzoesäure als ideales Substrat, da diese aufgrund der koordinierenden Nitrogruppe in Nachbarschaft zum Carboxylat die besten Ergebnisse lieferte.

Koordinierende Gruppen wirken stabilisierend auf das Kupfer und erleichtern so den Decarboxylierungsschritt durch energetische Absenkung des Übergangszustandes. Bei 2-Oxocarboxylaten sollte die zusätzlich vorhandene Ketogruppe die Reaktion ebenfalls begünstigen.

Auch alle anderen  $sp^2$ -hybridisierten Carboxyverbindungen sollten decarboxylierbar und koppelbar sein. Voraussetzung dazu wäre eine koordinierende Gruppe, die in der Lage ist, die Energie des Übergangszustandes abzusenken. Dieses Konzept wurde von Dr. Felix Rudolphi und Bingrui Song bei der Entwicklung einer Ketonsynthese aus Iminen untersucht, und führte zur Entwicklung effizienter Azomethin und Arylketonsynthesen.

### **3.2.6 Anpassung der decarboxylierenden Kreuzkupplung von *tert*.Butyl-Ketocarboxylat auf größere Ansatzmengen**

Die im kleinen Maßstab bei einer Ansatzgröße von 1 mmol gewonnenen Erkenntnisse sollten nun auf einen Großansatz übertragen werden. Dabei konnte nun nicht mehr in druckfest verschlossenen Reaktionsgefäßen unter Überdruck im Heizblock gearbeitet werden, da diese Gefäße ein Volumen von 20 ml besitzen.

Die Reaktion wurde im Rundkolben unter Schutzgasatmosphäre durchgeführt. Um eine gleichmäßige Durchmischung der eingesetzten Reaktanden und exakte Einstellung der Temperatur zu erreichen sollte unter Rückfluss gearbeitet werden. Dies würde bei einer Durchführung im industriellen Maßstab auch die kontinuierliche Entfernung von Restfeuchtigkeit durch azeotrope Destillation ermöglichen. Die benötigte Reaktionstemperatur von 170°C könnte durch eine Anpassung der Zusammensetzung des Lösungsmittelgemisches erreicht werden. Daher wurde Toluol als niedrig siedende



Komponente zum verwendeten Lösungsmittelgemisch aus NMP und Chinolin zugegeben und versucht, eine Siedetemperatur von 170°C einzustellen.

Es wurden 30 ml NMP und 10 ml Chinolin vorgelegt, da sich ein Verhältnis dieser Komponenten von 3:1 bisher als optimal erwiesen hatte. Dieses Lösungsmittelgemisch wurde in der Versuchsanordnung erhitzt, bis sich ein kontinuierlicher Rückfluss einstellte. Die sich dabei einstellende Temperatur wurde gemessen und aufgezeichnet (Abbildung 11). Die Siedetemperatur lag für das 3:1 Gemisch aus NMP und Chinolin bei 195°C.

Zu diesem Gemisch wurde Toluol in 1 ml-Schritten zugegeben. Toluol weist unter Normaldruck einen Siedepunkt von 111°C auf. Die kontinuierliche Toluolzugabe führte zu einer stetigen Abnahme des Siedepunktes. Aus den gemessenen Siedetemperaturen bei unterschiedlichen Toluolmengen wurde ein Siedepunktsdiagramm aufgenommen (Abbildung 7). Es zeigte sich, dass mit einem Toluol/NMP/Chinolin-Gemisch im Verhältnis von 0.8:3:1 genau die gewünschte Rückflusstemperatur von 170°C erreicht werden kann.

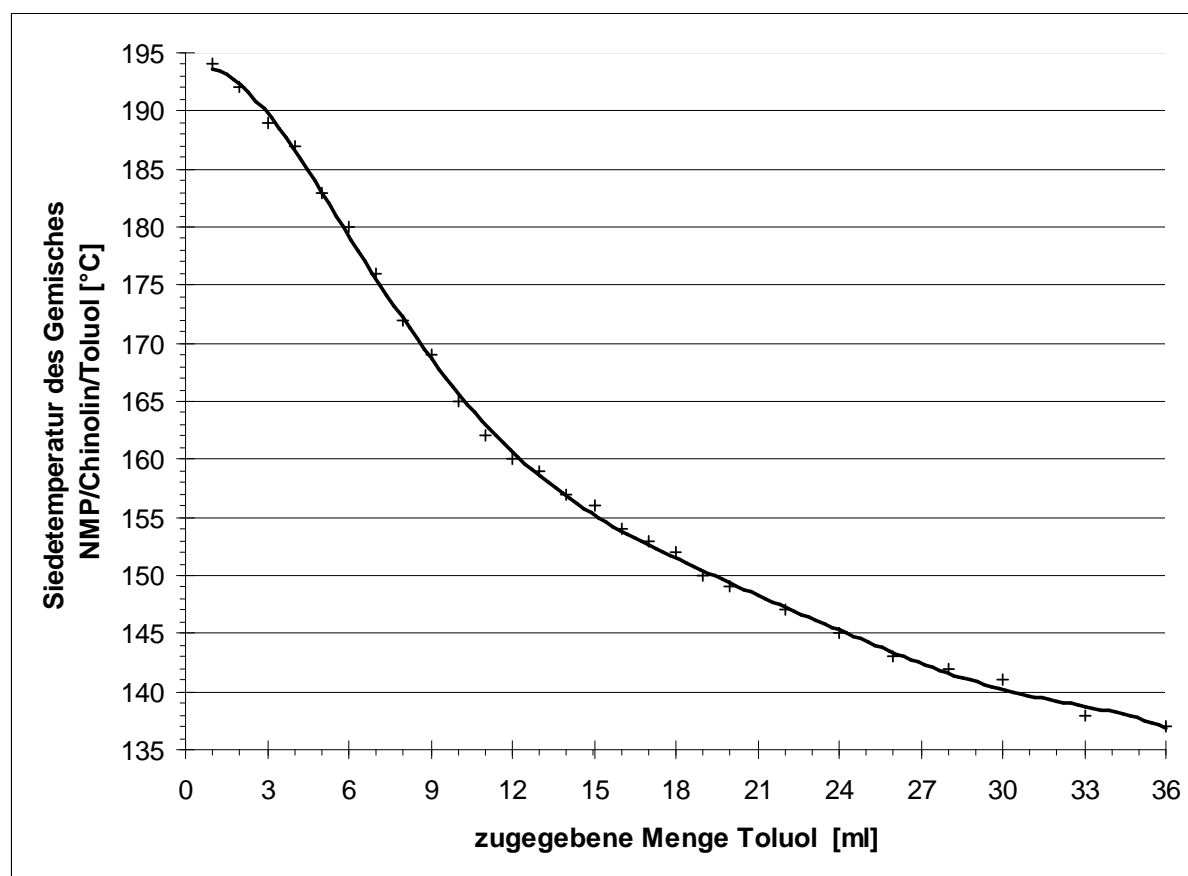


Abbildung 7. Siedepunktsdiagramm eines Gemisches aus 30 ml NMP / 10 ml Chinolin bei Toluolzugabe.

Das verwendete toluolhaltige Lösungsmittelgemisch lieferte unter Rückfluss in einem Zeitraum von 36 Stunden jedoch eine etwas geringere Ausbeute als erwartet. Um die Ausbeute zu verbessern und die Reaktion noch einfacher und kostengünstiger durchführen zu können, wurde ein binäres Lösungsmittelgemisch, bestehend aus den beiden Lösungsmitteln NMP und Pyridin, getestet. Dieses hatte bei der Lösungsmitteloptimierung neben Chinolin die höchsten Ausbeuten ergeben, wurde aber aufgrund eines auftretenden hohen Überdrucks für den Einsatz in verschlossenen Reaktionsgefäßen verworfen. Da nun drucklos unter Rückfluss gearbeitet werden konnte, bestand dieses Problem nicht mehr und ein Gemisch aus NMP und Pyridin wurde auf seine Verwendbarkeit im Großansatz untersucht.

Es wurden 36 ml NMP vorgelegt, danach wurde in 1 ml-Schritten stufenweise Pyridin zugegeben und ein Siedepunktsdiagramm aufgenommen (Abbildung 8).

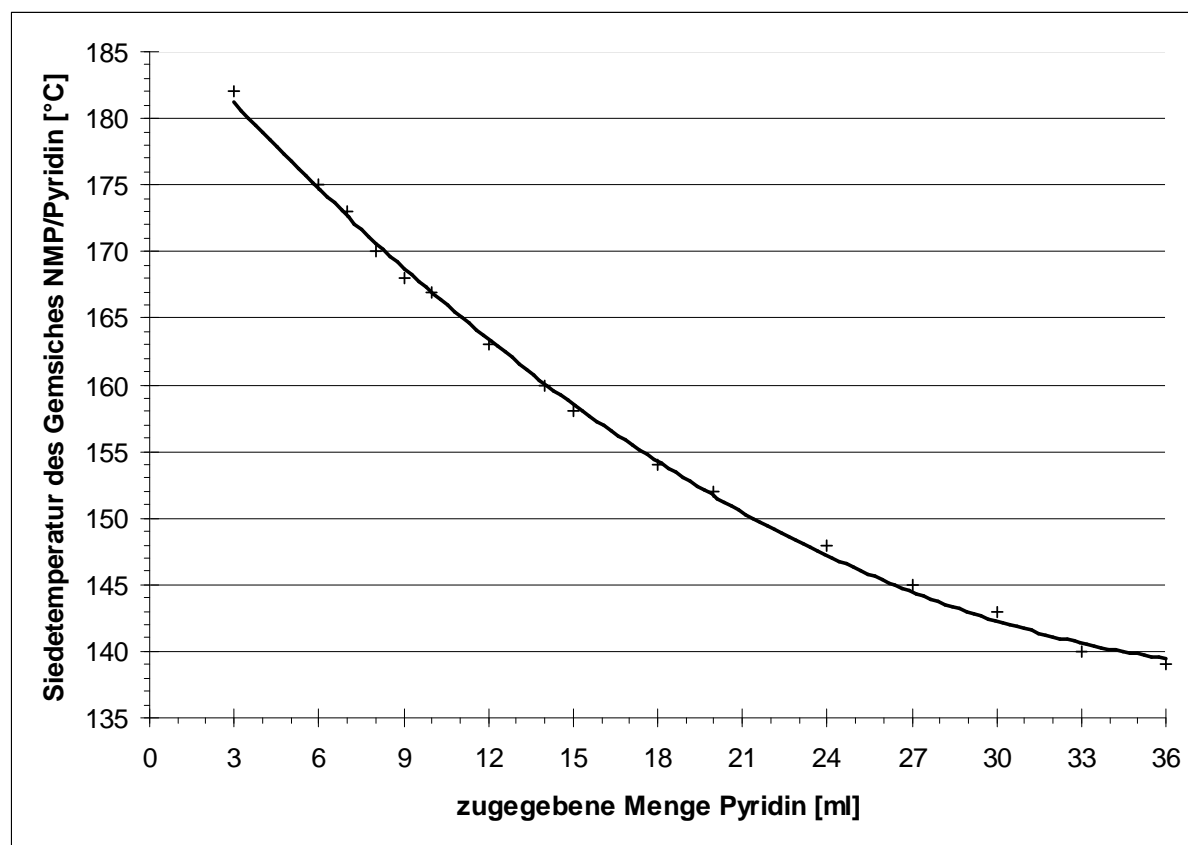
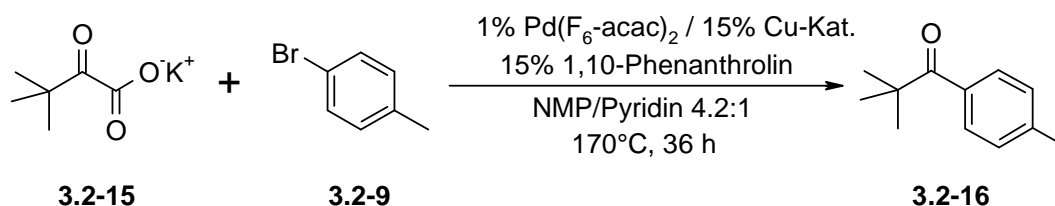


Abbildung 8. Siedepunktsdiagramm von NMP bei Zugabe von Pyridin.

Durch Zugabe von 8.5 ml Pyridin zu 36 ml NMP wurde eine Siedetemperatur von 170°C eingestellt. Dies entspricht einem Verhältnis von 4,2:1 für das Lösungsmittelgemisch NMP / Pyridin.

Nachdem nun das optimale Lösungsmittelgemisch gefunden war, wurde ein Großansatz im 20 mmol-Maßstab durchgeführt. Es wurden 1,5 Äq. Kalium-*tert.*-butyl-2-oxocarboxylat (**3.2-15**), 1 Äq. *para*-Bromotoluol (**3.2-9**), 1% Palladiumhexafluoroacetylacetonat, 3 mol% Tris-*ortho*-Tolylphosphin, 15 mol% Kupfer-(I)-bromid und 15 mol% 1,10-Phenanthrolin eingesetzt. Diese Reaktanden wurden in einem Lösungsmittelgemisch aus 36 ml NMP und 8.5 ml Pyridin gelöst und bei 170°C über einen Zeitraum von 36 Stunden gerührt.



Schema 67. Kupplung von Kalium-*tert.*-butyl-2-oxocarboxylat im 20 mmol Maßstab.

Nach Abschluss der Reaktion wurde eine großansatztaugliche Aufarbeitung ohne den Einsatz von Säulenchromatographie durchgeführt, da diese Art der Aufarbeitung nur bei Umsetzungen im Labormaßstab durchführbar ist. Im großtechnischen Maßstab werden Methoden wie Extraktion, Umkristallisation oder Destillation bevorzugt.

Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde auf Celite gegeben und mit Diethylether extrahiert. Die erhaltene Lösung wurde mit Salzsäure gewaschen und die wässrigen Phasen je zweimal mit Diethylether extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 100 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das erhaltene Produkt (**3.2-16**) mittels Kugelrohrdestillation bei 105°C und  $4 \times 10^{-3}$  mbar gereinigt und konnte als gelbes Öl in einer Ausbeute von 90% erhalten werden.

### 3.2.7 Kreuzkupplungsreaktionen unter Mikrowellenbedingungen

Die Kupplung von Phenylketocarboxylat (**3.2-8**) mit *para*-Bromotoluol (**3.2-9**) wurde untersucht. Die Reaktion verlief unter Mikrowellenbestrahlung mit gleichermaßen guten Ausbeuten wie bei konventionellem Heizen, benötigte aber nur einen Bruchteil der Zeit. Es zeigte sich eine Reaktionstemperatur von 200°C bei einer Reaktionsdauer von 5 Minuten als optimal.

Tabelle 11. Kreuzkupplung unter Mikrowellenbedingungen.

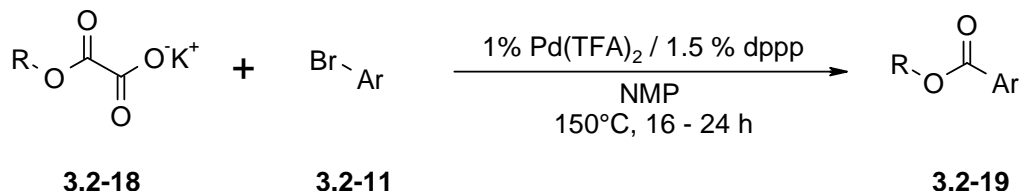
$  \begin{array}{c}  \text{O} \\  \parallel \\  \text{Ph}-\text{C}-\text{C}-\text{O}^-\text{K}^+ \\  \parallel \\  \text{O}  \end{array}  +   \begin{array}{c}  \text{Br} \\    \\  \text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3  \end{array}  \xrightarrow[\text{Temperatur, 5 min}]{\begin{array}{l} 1\% \text{ Pd}(\text{F}_6\text{-acac})_2 / 15\% \text{ CuBr} \\ 3\% \text{ Tris-}o\text{-tolylphosphin} \\ 15\% \text{ 1,10-Phenanthrolin} \\ \text{NMP / Chinolin 3:1} \end{array}}  \begin{array}{c}  \text{O} \\  \parallel \\  \text{Ph}-\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3  \end{array}  $		
<b>3.2-8</b>	<b>3.2-9</b>	<b>3.2-10</b>
Eintrag	Temperatur	Ausbeute (%) <sup>a</sup>
1	170	18
2	190	49
6	200	79

*Reaktionsbedingungen:* 1.5 mmol Kaliumoxophenylacetat, 1.0 mmol *para*-Bromotoluol, 1 mol% Pd(F<sub>6</sub>-acac)<sub>2</sub>, 3 mol% Tris-*ortho*-Tolylphosphin, 15 mol% CuBr, 15 mol% Phenanthrolin, 2 ml NMP / Chinolin 3:1, 5 min. a) Korrigierte GC-Ausbeuten mit Tetradecan als internem Standard.

### 3.2.8 Zusammenfassung und Ausblick

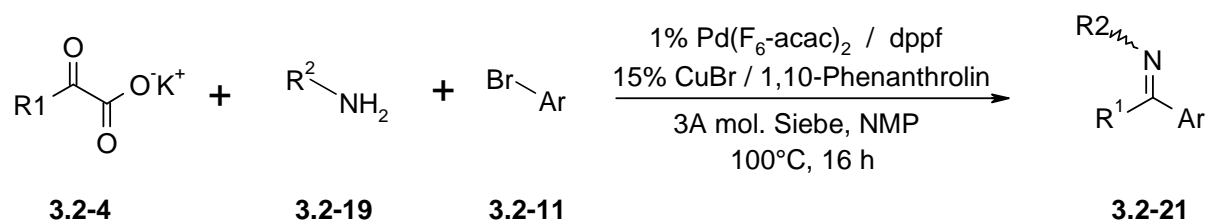
Es wurde eine effektive, einstufige Ketonsynthese, basierend auf dem Prinzip der decarboxylierenden Kreuzkupplung entwickelt. Dadurch konnte gezeigt werden, dass das Konzept der decarboxylierenden Kreuzkupplung nicht nur auf die Biarylsynthese beschränkt ist. Die Methode ist breit anwendbar auf eine große Zahl von Arylbromiden und 2-Oxocarbonsäuren. Sie verzichtet auf metallorganische Reagenzien und verwendet statt dessen 2-Oxocarboxylate als Quelle für Acylnucleophile. Diese sind teilweise großtechnisch als Zwischenprodukte in der Aminosäureherstellung verfügbar. Die gewünschten Arylketone wurden in guten Ausbeuten erhalten. Die Reaktion wurde erfolgreich im Großansatz, sowie unter Mikrowellenbedingungen durchgeführt.

Die Möglichkeit die neu entwickelte Methode der Ketionsynthese auch auf Oxalsäurehalbester **3.2-18** anzuwenden zu können, wurde im Anschluss an diese Arbeiten von der Forschungsgruppe Liu bewiesen (Schema 68).<sup>81</sup>



Schema 68. Oxalsäurehalbester als Startmaterialien in der decarboxylierenden Benzoessäureestersynthese nach Liu.

Die Weiterentwicklung und Übertragung der Methode auf Imine wurde in der Arbeitsgruppe Gooßen von Florence Collet, Felix Rudolphi und Bingrui Song erfolgreich durchgeführt (Schema 69).<sup>82</sup>



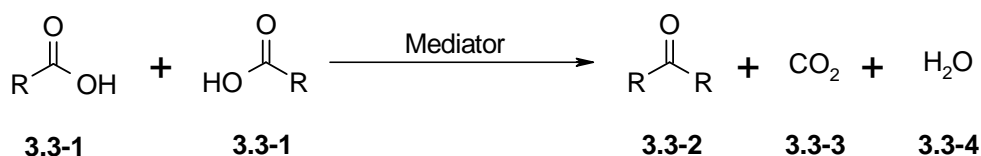
Schema 69. Methode zur Synthese von Iminen aus Ketocarboxylaten im AK Gooßen.

Die verwendeten Imine wurden *in situ* aus den 2-Oxocarboxylaten **3.2-4** und Aminen **3.2-19** erzeugt und mit Arylbromiden **3.2-11** gekoppelt. Vorteil der Methode sind die niedrigen Temperaturen von 100°C, was auch den Einsatz temperaturempfindlicher Startmaterialien ermöglicht.

### 3.3 Katalytische decarboxylierende Kreuzketonisierung

#### 3.3.1 Hintergründe

Ein abfallfreier, umweltfreundlicher und idealer Zugang zu Ketonen könnte über die Kreuzkupplung einer aliphatischen und einer aromatischen Carbonsäure erreicht werden. Bei solch einer Reaktion gäben die Positionen der Carboxylgruppen die Positionen der Verknüpfungen vor, wodurch die gezielte Synthese einzelner Regioisomere möglich wäre. Die Bildung von Salzabfällen würde vollständig vermieden, als Koppelprodukte träten nur Kohlendioxid und Wasser auf (Schema 70).



Schema 70. Entwurf einer Ketonsynthese.

Eine solche Reaktion wurde bereits im Jahre 1858 von C. Friedel beschrieben. Er beobachtete, dass sich bei der trockenen Destillation eines „innigen Gemisches von essigsäurem und benzoessäurem Kalk“ unter anderem auch ein „gemischtes Aceton“ als Nebenprodukt gebildet hatte.<sup>83</sup> Die analoge Homoketonisierung aliphatischer Carbonsäuren war zu diesem Zeitpunkt unter dem Namen „Kalksalzsäure“ ein bereits etabliertes Verfahren zur Herstellung von Dialkylketonen. Diese Methode wurde bis heute kontinuierlich weiterentwickelt. Am effizientesten sind Umsetzungen in der Gasphase bei Temperaturen oberhalb von 350°C an Festphasenkatalysatoren, zumeist Metalloxiden, wie CaO, ZnO, MgO,<sup>84</sup> TiO<sub>2</sub>,<sup>85</sup> ZrO<sub>2</sub>,<sup>86</sup> MnO,<sup>87</sup> Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>,<sup>88</sup> oder Seltenerdmetalloxiden auf Trägermaterialien aus SiO<sub>2</sub>, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, oder Bimsstein.<sup>89</sup> Eine weitere aktuelle Entwicklung stellen die von Renz *et al.* vorgestellten basenkatalysierten, Synthesen zyklischer Ketone aus Dicarbonsäuren durch trockene Destillation dar.<sup>90</sup>

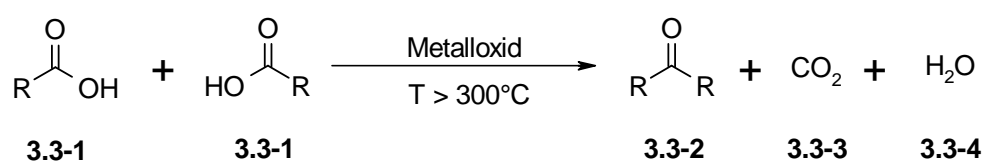
Parallel zu den Homoketonisierungsexperimenten wurden auch einige Experimente zur decarboxylierenden Kreuzketonisierung von aromatischen mit aliphatischen Carbonsäuren erfolgreich durchgeführt. Dabei wurde überwiegend in der Gasphase bei Temperaturen von über 400°C gearbeitet.<sup>91</sup>

In flüssiger Phase gelangen Kreuzketonisierungen bisher nur unter Verwendung großer Überschüsse der aliphatischen Kupplungspartner im Durchflussreaktor<sup>92</sup> oder bei überstöchiometrischem Einsatz der metallischen Mediatoren.<sup>93</sup>

### 3.3.2 Versuche zur Homoketonisierung aliphatischer Carbonsäuren

Die gesamte Verfahrensentwicklung zur decarboxylierenden Ketonisierung wurde in enger Kooperation mit Patrizia Mamone durchgeführt und wird auch einen Teil ihrer Dissertation bilden. Der Schwerpunkt meiner Arbeiten lag dabei auf der Optimierung der stöchiometrischen Methoden für Homoketonisierung und Kreuzketonisierung von Carbonsäuren und der Suche nach einem katalytischen Verfahrens zur Kreuzketonisierung. In der Dissertation von Patrizia Mamone liegt der Schwerpunkt auf der Entwicklung der katalytischen Verfahrensvarianten.

Die erste Aufgabe bestand darin, die bekannten Methoden der Homoketonisierung aliphatischer Fettsäuren bei Temperaturen größer 300°C zu reproduzieren (Schema 71).



Schema 71. Homoketonisierung von Fettsäuren.

Es wurden verschiedene langkettige aliphatische Fettsäuren unter Zugabe einer stöchiometrischen Menge eines Mediators in geschlossenen, stickstoffgefüllten Reaktionsgefäßen unter äußerer Luftkühlung über einen definierten Zeitraum auf 340°C erhitzt.

Laurinsäure mit einem Schmelzpunkt von 46°C und einem Siedepunkt von 298°C erwies sich als optimales Testsubstrat. Höhersiedende Carbonsäuren wie Palmitinsäure refluxierten gleichmäßiger, neigten aber zum Abscheiden in der kühleren oberen Zone der Reaktionsgefäße. Niedrigsiedendere Carbonsäuren wie Nonansäure verhinderten zwar ein Abscheiden der Startmaterialien in kühleren Bereichen, erzeugten aber einen zu starken Überdruck und verdampften schon, bevor die rücklaufenden Flüssigkeitstropfen den am Boden des Gefäßes befindlichen Mediator erreichten.

Nachdem eine Parallelisierung der Testreaktion technisch ermöglicht wurde, konnte Laurinsäure mit stöchiometrischen Mengen verschiedener Metallsalze, Metalloxide und gediegener Metalle als Mediatoren versetzt und diese auf die Bildung des gewünschten Di-Laurylketons hin untersucht werden (Tabelle 12).

Tabelle 12. Einfluss des Ketonisierungsmediators.

$$\begin{array}{c}
 \text{O} \\
 \parallel \\
 \text{H}_{23}\text{C}_{11}\text{OH} + \text{HO}\text{C}(=\text{O})\text{C}_{11}\text{H}_{23} \xrightarrow[340^\circ\text{C, 1 h}]{\text{Mediator}} \text{H}_{23}\text{C}(=\text{O})\text{C}_{11}\text{H}_{23} + \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}
 \end{array}$$

3.3-5			3.3-6		
Eintrag	Mediator	Ausb. (%) <sup>a</sup>	Eintrag	Mediator	Ausb. (%) <sup>a</sup>
1	MgO	99	17	CaO	1
2	MgCO <sub>3</sub>	94	18	Ba(OH) <sub>2</sub>	1
3	Mg(OH) <sub>2</sub>	88	19	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0
4	Mg	6	20	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0
5	MnO	78	21	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0
6	MnO <sub>2</sub> <sup>b</sup>	86	22	ZnCO <sub>3</sub>	20
7	MnCO <sub>3</sub>	97	23	SiO <sub>2</sub> <sup>b</sup>	10
8	Mn	96	24	TiO <sub>2</sub> <sup>b</sup>	10
9	Fe	97	25	ZrO <sub>2</sub> <sup>b</sup>	72
10	Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> <sup>c</sup>	3	26	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> <sup>c</sup>	41
11	Cu	0	27	La <sub>2</sub> O <sub>3</sub> <sup>c</sup>	41
12	CuO	6	28	B(OH) <sub>3</sub>	6
13	Ag <sub>2</sub> O	7	29	P <sub>4</sub> O <sub>10</sub> <sup>b</sup>	20
14	Ni	1	30	Zn	14
15	NaOH	0	31	Sn	4
16	KOH	0	32	Ohne Mediator	10

Reaktionsbedingungen: 1 mmol Laurinsäure, 0.5 mmol Mediator, 340°C, 1 h. a) Korrigierte GC-Ausbeuten mit Tetradecan als internem Standard, b) 0.25 mol%. c) 0.17 mol%.



Wie erwartet, erzielten Magnesium(II)-Verbindungen bei Verwendung aliphatischer Carbonsäuren die höchsten Ausbeuten im Bereich von 88-99% (Einträge 1-3). Metallisches Magnesium zeigte sich nicht aktiv (Eintrag 4). Manganverbindungen und metallisches Eisen erwiesen sich als vergleichbar aktiv wie Magnesiumverbindungen (Einträge 5-9). Eisen(III)-Oxid war nicht aktiv (Eintrag 10).

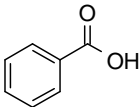
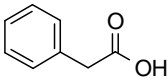
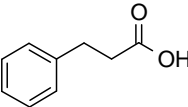
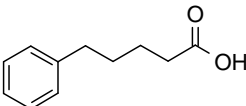
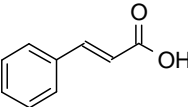
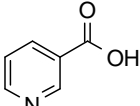
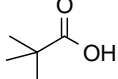
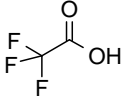
Edlere Metalle wie Kupfer oder Silber mit Ausbeuten weit unterhalb von 10% behinderten die Reaktion, da bereits in Kontrollexperimenten ohne Mediator eine Ausbeute von 10% erzielt werden konnte (Einträge 11-13). In Gegenwart dieser Metalle kam es zur Abscheidung eines Silber- oder Kupferspiegels an der Innenseite der Glasgefäße. Metallisches Nickel löste sich nicht in Laurinsäure und ergab kein Produkt (Eintrag 14). Stark basische Verbindungen wie Natrium-, Kalium- oder Cäsiumcarbonate oder -hydroxide verhinderten die Reaktion zum Keton ebenfalls (Einträge 15-21). Schwächer basisches Zinkcarbonat ergab eine geringe Ausbeute von 20% (Eintrag 22). Siliziumdioxid und Titandioxid ergaben nur geringe Ausbeuten von 10% (Einträge 23 und 24). Zirkoniumdioxid zeigte sich dagegen als aktiv und ergab eine Ausbeute von 72% (Eintrag 25). Oxide von Aluminium und Lanthan führten zu befriedigenden Ausbeuten von 41%. Diese Mediatoren lösten sich aber nur langsam auf (Einträge 26 und 27). Borsäure, Phosphorpentoxid, sowie unedle Metalle wie Zink oder Zinn ergaben nur geringe Ausbeuten (Einträge 28-31). Im Kontrollexperiment ohne Zusatz eines Mediators wurden 10% Ausbeute erreicht (Eintrag 32).

Im Fall metallischer Mediatoren wurde zuerst unter Wasserstoffentwicklung das entsprechende Carboxylat gebildet. Im Falle oxidischer Mediatoren löste sich das Oxid in der Säure unter Wasserabspaltung auf. Im späteren Verlauf der Reaktion wurde Kohlendioxid freigesetzt und sichtbarer Wasserdampf, der im kühlen oberen Bereich der Reaktionsgefäße kondensierte. Dieser Wasserdampf bildete Wasserropfen, die, wenn sie beim Herabrinnen auf den Flüssigkeitsspiegel der Reaktionsmischung trafen, unter Zischen und explosivem Spritzen wieder verdampften. Magnesiumoxid, Mangan, Eisen und Zirkoniumdioxid wurden als effektivste Mediatoren gefunden.

### **3.3.3 Erste Bestimmung der Anwendungsbreite**

Nachdem Laurinsäure erfolgreich mit Magnesiumoxid als Mediator umgesetzt werden konnte, wurde versucht, die Reaktion auf weitere Carbonsäuren zu übertragen, um erste Aussagen über die Anwendungsbreite treffen zu können. Zuerst wurde eine Reihe Carbonsäuren, die eine Phenylgruppe in einem zunehmenden Abstand zur Carboxylgruppe besitzen, getestet. Danach wurden Carbonsäuren, die über keine  $\alpha$ -Wasserstoffatome verfügen, getestet (Tabelle 13).

Tabelle 13. Versuche zur Ketonisierung weiterer Carbonsäuren.

$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH} + \text{HO}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R} \xrightarrow[340^\circ\text{C, 1 h}]{\text{MgO}}$		$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R} + \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$
3.3-1 a-h	3.3-1 a-h	3.3-2 a-h      3.3-3      3.3-4
Eintrag	Carbonsäure	Ausbeute (%) <sup>a</sup>
1	 3.3-1a	0
2	 3.3-1b	35
3	 3.3-1c	25
4	 3.3-1d	61
5	 3.3-1e	0
6	 3.3-1f	0
7	 3.3-1g	0
8	 3.3-1h	0

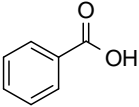
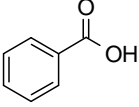
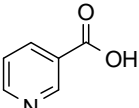
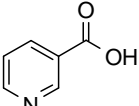
Reaktionsbedingungen: 1 mmol Carbonsäure, 0.5 mmol Magnesiumoxid, 340°C, 1 h. a) Korrigierte GC-Ausbeuten mit Tetradecan als internem Standard.

Benzoessäure, eine Carbonsäure ohne  $\alpha$ -Wasserstoffatome, reagierte nicht zum gewünschten Keton Benzophenon (Eintrag 1). Phenylelessigsäure, eine Carbonsäure mit einer  $\text{CH}_2$ -Gruppe zwischen dem Phenylring und der Carboxylgruppe ergab 35% Ausbeute (Eintrag 2). Phenylpropionsäure, bei der zwei  $\text{CH}_2$ -Gruppen zwischen Carboxylgruppe und Phenylring positioniert sind, ergab eine geringere Ausbeute von 25% (Eintrag 3). Phenylvaleriansäure, bei der sich der Phenylring drei  $\text{CH}_2$ -Gruppen weit weg von der Carboxylgruppe befindet, ergab mit 61% eine Ausbeute, die der von linearen aliphatischen Carbonsäuren entspricht (Eintrag 4). Zimtsäure, die eine zum Phenylring konjugierte Doppelbindung besitzt, war gegenüber Temperaturen von  $340^\circ\text{C}$  nicht stabil und zersetzte sich (Eintrag 5). Nicotinsäure, Pivalinsäure und Trifluoressigsäure, Carbonsäuren ohne  $\alpha$ -Wasserstoffatome, reagierten nicht zum gewünschten Keton (Einträge 6-8). Auch die alternative Verwendung von Eisen als Mediator bei Benzoe-, Pivalin-, Trifluoressig- und Nicotinsäure führte nicht zur Bildung des gewünschten Ketons. Zudem war die Durchführung der Reaktion problematischer, da Benzoessäure zum Sublimieren neigte und keine homogene flüssige Phase ausbildete. Phenylelessigsäure und längerkettige Analoga wie Phenylvaleriansäure zeigten ein den langkettigen aliphatischen Carbonsäuren analoges Siedeverhalten und refluxierten auch ohne Lösungsmittel gleichmäßig.

### 3.3.4 Versuche zur Kreuzketonisierung aliphatisch / aromatisch

Nun wurden die Versuche zur Ketonisierung mit einem 1:1 Gemisch zweier Carbonsäuren durchgeführt. Aus der Literatur war bekannt, dass zwei unterschiedliche aliphatische Carbonsäuren sowohl Homokupplungs- als auch Kreuzketonisierungsprodukte bilden, was zu einem Produktgemisch führen kann. Deshalb wurde die Kreuzketonisierung einer aliphatischen mit einer aromatischen Carbonsäure untersucht. Als erste Modellsubstrate wurden Benzoessäure, Nicotinsäure und Laurinsäure ausgewählt. Aus vorhergehenden Experimenten hatte sich gezeigt, dass aromatische Carbonsäuren miteinander nicht zu Arylketonen reagieren, aliphatische Carbonsäuren dagegen in sehr guten Ausbeuten das gewünschte Dialkylketon bilden. Erwartet wurde also ein Gemisch aus einem Dialkylketon als Homoketonisierungsprodukt zweier aliphatischer Carbonsäuren und ein geringer Anteil eines Alkylarylketons als Kreuzketonisierungsprodukt aus aliphatischer und aromatischer Carbonsäure. Homoketonisierung der aromatischen Carbonsäure wurde nicht erwartet. In der folgenden Reaktion wurden nun die besten Mediatoren Magnesiumoxid und Eisen auf ihre Eignung getestet (Tabelle 14).

Tabelle 14. Experimente zur Kreuzketonisierung.

$  \begin{array}{c}  \text{H}_{23}\text{C}_{11} \text{---} \text{C}(=\text{O})\text{OH} \\  \text{3.3-5}  \end{array}  +  \begin{array}{c}  \text{HO---C}(=\text{O})\text{Ar} \\  \text{3.3-7 a,b}  \end{array}  \xrightarrow[340^{\circ}\text{C, 1 h}]{\text{Mediator}}  \begin{array}{c}  \text{H}_{23}\text{C}_{11} \text{---} \text{C}(=\text{O})\text{Ar} \\  \text{3.3-8 a,b}  \end{array}  +  \begin{array}{c}  \text{H}_{23}\text{C}_{11} \text{---} \text{C}(=\text{O})\text{C}_{11}\text{H}_{23} \\  \text{3.3-6}  \end{array}  +  \begin{array}{c}  \text{Ar---C}(=\text{O})\text{Ar} \\  \text{3.3-9 a,b}  \end{array}  $			
Eintrag	Aromatische Carbonsäure	Mediator	Ausbeuten (%) <sup>a</sup>
1	 3.3-7a	Fe	45 / 3 / 0
2	 3.3-7a	MgO	3 / 1 / 0
3	 3.3-7b	Fe	1 / 2 / 0
4	 3.3-7b	MgO	0 / 1 / 0

Reaktionsbedingungen: 1 mmol Laurinsäure, 1.5 mmol aromatische Carbonsäure, 1 mmol Mediator, 340°C, 1 h.  
 a) Korrigierte GC-Ausbeuten mit Tetradecan als internem Standard.

Erstaunlicherweise zeigte sich, wenn Eisenpulver als Mediator verwendet wurde, im Fall von Benzoesäure (**3.3-5a**), dass überwiegend das gewünschte Kreuzketonisierungsprodukt Phenyllaurylketon (**3.3-8a**) in guter Ausbeute von 45% erhalten wurde, mit einem geringen Anteil des Homoketonisierungs-Nebenproduktes 12-Tricosanon (**3.3-6**) in einer Ausbeute von 3% (Eintrag 1). Die Verwendung von Magnesiumoxid als Mediator führte bei Benzoesäure (**3.3-5a**) nur zu einer Ausbeute von 3% des Kreuzketonisierungsproduktes (**3.3-8a**, Eintrag 3).

Die Anwesenheit der acideren aromatischen Carbonsäuren **3.3-7a, b** schien die Bildung des aliphatischen Homoketonisierungsproduktes 12-Tricosanon (**3.3-6**) zu unterdrücken, da es

jetzt nur in minimalen Ausbeuten von <3% gebildet wurde (Einträge 1-4). 12-Tricosanon wurde sonst in Abwesenheit aromatischer Carbonsäuren bei der Verwendung von Magnesiumoxid und Laurinsäure in quantitativer Ausbeute erhalten (Tabelle 12).

Eisen zeigte in Verbindung mit Benzoesäure eine exzellente Selektivität für das Kreuzprodukt Phenyllaurylketon (**3.3-8a**, Eintrag 1). Das aromatische Homokupplungsprodukt Benzophenon (**3.3-9a**) entstand nicht, da wie schon gezeigt, aromatische Carbonsäuren unter den Reaktionsbedingungen nicht miteinander kuppeln (Tabelle 13). Nicotinsäure zeigte sich jedoch sowohl bei der Verwendung von Magnesiumoxid als auch von Eisen als Mediator in der Kreuzketonisierung unreaktiv. Es wurde kein gemischtes Nicotinyllaurylketon (**3.3-8b**) gebildet.

Die Reaktion wurde bei einer Temperatur von 340°C durchgeführt, da eine Temperaturabsenkung eine Verlängerung der Reaktionsdauer mit sich gebracht hätte. Eine Reaktionsdauer von einer Stunde wurde für vorteilhaft erachtet, da so sehr viele Versuchsreihen nacheinander in kurzer Zeit durchgeführt werden konnten.

Diese Ergebnisse legen nahe, dass der aromatische Kupplungspartner wesentlich reaktiver ist, und sofort mit der aliphatischen Carbonsäure kuppelt, sofern genug aromatische Carbonsäure im Reaktionsgemisch vorhanden ist. Überschüsse an aromatischer Carbonsäure sollten also die Bildung aliphatischer Nebenprodukte wirkungsvoll unterdrücken. Nun sollten die Parameter der Reaktion an einem Modellsystem untersucht werden. Es wurde Phenylpropionsäure (**3.3-10**) als aliphatische Carbonsäure ausgewählt, da sie ausreichend reaktiv war und auch vom physikalischen Verhalten bei Temperaturen von 340°C gut geeignet war. Als aromatische Carbonsäure wurde *meta*-Tolylsäure (**3.3-11**) verwendet. Dies geschah, um die potentielle Vielseitigkeit dieser Reaktionsführung zu demonstrieren. Mit bisher bekannten Friedel-Crafts-artigen Reaktionen können keine *meta*-substituierten Ketone, sondern nur *ortho*- und *para*-substituierte Produkte erhalten werden.

Da das Konzept dieser Doktorarbeit in der Entwicklung umweltfreundlicher Reaktionen bestand, sollte auch bei der Kreuzketonisierung die Abfallmenge möglichst gering gehalten werden. Obwohl das Abfallprodukt Magnetit nicht umweltschädlich ist, sollte auch hiervon eine möglichst geringe Menge eingesetzt werden. Daher sollte die Möglichkeit einer katalytischen Durchführung in Eisen überprüft werden. Dazu wurde in mehreren Schritten die Eisenmenge verringert und die erhaltenen Ausbeuten bestimmt (Tabelle 15).

Tabelle 15. Reduzierung der Eisenmenge.

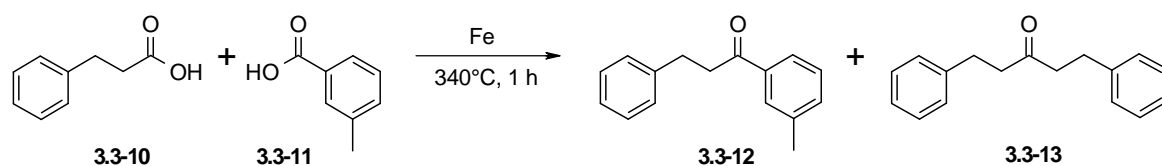
Eintrag	Eisenmenge (mmol)	Ausbeute (%) <sup>a</sup>
1	1	70 / 4
2	0.5	41 / 3
3	0.25	7 / 2
4	0.10	0 / 0

Reaktionsbedingungen: 1 mmol Phenylpropionsäure, 1.5 mmol *meta*-Tolylsäure, Eisen, 340°C, 1 h. a) Korrigierte GC-Ausbeuten mit Tetradecan als internem Standard.

Es zeigte sich, dass sich gleichzeitig mit einer Reduzierung der Eisenmenge auch die Ausbeuten des Ketons **3.3-12** reduzierten. Verringerte man die Eisenmenge um die Hälfte, so reduzierte sich die Ausbeute von 70% auf 41% (Eintrag 2). Bei einer weiteren Verringerung der Menge des Eisenmediators auf 25 mol% wurden nur noch 7% Produkt erhalten (Eintrag 3). Bei einer Eisenmenge von 10 mol% konnte keine Produktbildung mehr nachgewiesen werden (Eintrag 4). So wurde von einer möglichen katalytischen Durchführung der Reaktion zunächst abgesehen und weiter mit stöchiometrischer Eisenmenge gearbeitet.

Als zweiter Parameter sollte der Einfluss der eingesetzten Menge an Tolylsäure (**3.3-11**) untersucht werden. Tolylsäure kann im Überschuss eingesetzt werden, da diese keine Homoketonisierung eingeht. Da in früheren Arbeiten gezeigt werden konnte, dass sich in Gegenwart von aromatischen Carbonsäuren nur sehr geringe Mengen des Homoketonisierungsproduktes **3.3-13** der aliphatischen Carbonsäure bilden, wurde eine Steigerung der Ausbeute und Selektivität bezüglich des Kreuzketonisierungsproduktes **3.3-12** erwartet. Andererseits ist ein zu großer Überschuss an Tolylsäure wirtschaftlich und technisch ungünstig, da nach Ablauf der Reaktion und Aufarbeitung möglichst wenig unumgesetztes Eisen(III)-toluat als Abfall zurückbleiben sollte (Tabelle 16).

Tabelle 16. Einfluss der Tolylsäuremenge.



Eintrag	Tolylsäure (mmol)	Ausbeute (%) <sup>a</sup>
1	1.2	68 / 6
2	1.5	70 / 4
3	2	76 / 4
4	3	14 / 2

Reaktionsbedingungen: 1 mmol Phenylpropionsäure, *meta*-Tolylsäure, 1 mmol Eisen, 340°C, 1 h. a) Korrigierte GC-Ausbeuten mit Tetradecan als internem Standard.

Es zeigte sich, dass die eingesetzte Tolylsäuremenge von 1.5 mmol, entsprechend einem 50%-tigem Überschuss eine gute Ausbeute von 70% Keton mit einer Selektivität von 18:1 lieferte (Eintrag 2). Eine Reduzierung der Tolylsäuremenge auf 1.2 mmol reduzierte die Ausbeute an Keton nur minimal auf 68% und die Selektivität auf 14:1. Gleichzeitig wurde die Abfallmenge an unumgesetztem Eisen(III)-benzoat stark vermindert (Eintrag 1). Eine Erhöhung der Tolylsäuremenge auf 2 mmol führte zu keiner Selektivitätsverbesserung bezogen auf die Referenzreaktion und nur zu einer geringen Ausbeutesteigerung von 70% auf 76% (Eintrag 3). Eine weitere Erhöhung der Tolylsäuremenge auf 3 mmol führte zu einer starken Verminderung der Ausbeute und Selektivität. Es wurden nur noch 14% des gewünschten Ketons erhalten. Dieses Ergebnis zeigt, dass die große Menge an freier Tolylsäure mit der vorhandenen Phenylpropionsäure um den Eisenmediator konkurriert. Da Tolylsäure stärker an diesen bindet, wird die Bildung eines gemischten Eisenbenzoates verhindert und somit die Kreuzketonisierungsreaktion zurückgedrängt.

Daraus schlussfolgernd wurde als Kompromiss aus Reaktivität, Selektivität und Umweltfreundlichkeit ein 1.5-facher Überschuss an Tolylsäure beibehalten, mit der zukünftigen Möglichkeit, die Menge an Tolylsäure auf einen 1.2-fachen Überschuss reduzieren zu können.



### 3.3.5 Mechanistische Betrachtungen

Aus der freien Carbonsäure bildeten sich im ersten Schritt unter Wasserabspaltung im Falle von Metalloxiden bzw. Wasserstoffentwicklung im Falle von Metallen die entsprechenden Metallcarboxylate der Carbonsäuren. Dies konnte mittels NMR-Spektroskopie bestätigt werden. Die Bildung eines Ketons konnte nur beobachtet werden, wenn mindestens einer der Reaktionspartner über zur Carboxylgruppe  $\alpha$ -ständige Wasserstoffatome verfügte. Erhitzt man beispielsweise Laurinsäure so bildet sich 12-Tricosanon. Als Reaktionsprodukte wurden Kohlendioxid, Wasser und das entsprechende Metalloxid gefunden.

Aromatische Carbonsäuren sowie Carbonsäuren, welche über keine zur Carboxygruppe  $\alpha$ -ständigen Wasserstoffatome verfügten, reagierten nicht miteinander zu Ketonen. Nicotin-, Benzoe-, Pivalin-, und Trifluoressigsäure konnten unter den obengenannten Bedingungen nicht zu Ketonen dimerisiert werden. Setzte man eine 1:1 Mischung einer aromatischen und einer aliphatischen Carbonsäure als Startmaterialien ein, wurde nur mit Eisen, Mangan oder Cobalt als Mediator zum überwiegenden Teil das gemischte aliphatisch-aromatische Keton gebildet. Laurinsäure und Benzoesäure bildeten somit bevorzugt Benzyl-Laurylketon. Bei allen anderen Metallen wurde gar kein Keton gebildet oder überwiegend die Dialkylketone. Die weitaus besten Ergebnisse wurden bei der Verwendung von Eisen erhalten.

Ein moderater Überschuss der aromatischen Carbonsäure verbesserte die erhaltenen Ausbeuten des Kreuzketonisierungsproduktes. Ein großer Überschuss an aromatischer Carbonsäure führt jedoch zu einer deutlichen Verschlechterung der erhaltenen Ausbeuten. Labelingexperimente mit dem  $^{13}\text{C}$ -markierten aromatischen Kupplungspartner Benzoesäure zeigten, dass im Produktketon ausschließlich  $^{13}\text{C}$ -markierter Kohlenstoff in der Ketogruppe vorhanden war. Dies bestätigt Experimente von Pestmann et al. mit  $^{13}\text{C}$ -markierter Essigsäure als aliphatischem Kupplungspartner und unmarkierter Pivalinsäure, die keine  $\alpha$ -Wasserstoffe enthält, und sich analog dem aromatischen Kupplungspartner verhält.<sup>85</sup> Sie fanden keinen markierten  $^{13}\text{C}$ -Kohlenstoff in der Ketogruppe des Produktes, sondern ausschließlich markiertes  $\text{CO}_2$ .

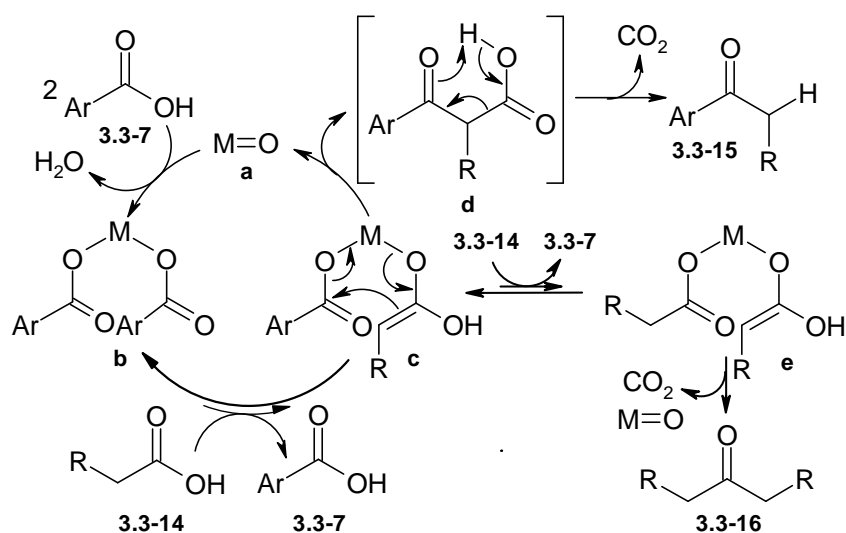
Dies bestätigt die Annahme, dass die Carboxylgruppe der aliphatischen Carbonsäure zu  $\text{CO}_2$  decarboxyliert wird und die Carboxylgruppe des Kupplungspartners ohne  $\alpha$ -ständige H-Atome zur Ketogruppe des gebildeten Ketons wird.

Basierend auf diesen Beobachtungen lässt sich ein schlüssiger Mechanismus formulieren, bei dem in der Reaktion des Metalls oder des Metalloxids mit dem Gemisch an Carbonsäuren

zunächst bevorzugt das di-aromatische Dicarboxylat gebildet wird, welches selbst jedoch nicht zum Keton reagieren kann. Der Grund dafür ist die höhere Acidität der aromatischen im Vergleich zu den aliphatischen Carbonsäuren. Ein kleiner Teil des di-aromatischen Dicarboxylates reagiert aber im Gleichgewicht mit der aliphatischen Carbonsäure zum gemischten Dicarboxylat, das dann im Gleichgewicht mit dem gemischten Dicarboxylat und dem di-aliphatischen Dicarboxylat vorliegt.

Die weitere Reaktion kann aber nur über ein gemischt aromatisch-aliphatisches oder ein di-aliphatisches Dicarboxylat erfolgen. Damit nur geringe Mengen an di-aliphatischen Keton gebildet werden, muss die Konzentration an di-aliphatischem Dicarboxylat über den Verlauf der Reaktion sehr niedrig bleiben.

Ein geringer Anteil an di-aliphatischem Nebenprodukt wird jedoch immer gebildet. Diese Nebenreaktion nimmt zu, wenn gegen Ende der Reaktion die Konzentration des aromatischen Kupplungspartners immer niedriger wird. In der Literatur wird postuliert, dass die Ketonisierung über Enolzwischenstufen erfolgt. Dies erklärt, warum ohne vorhandene  $\alpha$ -Wasserstoffatome keine Ketonbildung erfolgen kann. In Schema 72 ist illustriert, wie wir uns die Kreuzketonisierung mechanistisch vorstellen.



Schema 72. *Postulierter Mechanismus der eisenvermittelten Kreuzketonisierung.*

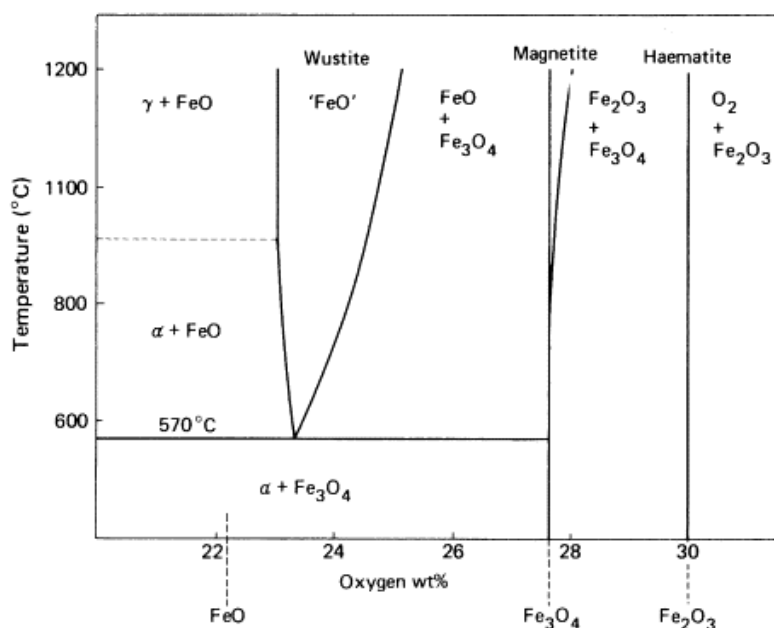
Das Metalloxyd **a** reagiert zuerst mit der acideren aromatischen Carbonsäure **3.3-7** zum di-aromatischen Dicarboxylat **b**. Da dieses über keine enolisierbaren  $\alpha$ -Protonen verfügt, ist eine Weiterreaktion nur über die Bildung des gemischten Dicarboxylates **c** oder des di-aliphatischen Dicarboxylates **e** möglich. Der aromatische Acylrest in **c** kann vom Enolat der

aliphatischen Carbonsäure angegriffen werden und zur Bildung der  $\beta$ -Ketosäure **d** führen. Die  $\beta$ -Ketosäure **d** kann in einer Retro-Oxo-En Reaktion decarboxylieren und das gewünschte Keton **3.3-15** bilden. Es ist bekannt, dass  $\beta$ -Ketocarbonsäuren sehr schnell und schon bei niedrigen Temperaturen decarboxylieren. Dadurch würde das gewünschte Keton gebildet und als Reaktionsprodukte  $\text{CO}_2$  und das entsprechende Metalloxid freigesetzt. Dieser Reaktionsschritt benötigt bei den hohen Temperaturen vermutlich gar keinen Katalysator. Das di-aliphatische Keton **3.3-16** als Nebenprodukt kann analog aus dem di-aliphatischen Dicarboxylat **e** gebildet werden.

Eine gute Ausbeute und Selektivität bezüglich des erwünschten Ketons **3.3-15** könnte erreicht werden, wenn im Gleichgewicht bevorzugt das di-aromatische Dicarboxylat **b** vorläge, stetig ein geringer Anteil des gemischten Dicarboxylates **c** gebildet würde, dieses schnell zum Keton reagierte, sowie nur minimal das di-aliphatische Dicarboxylat **e** gebildet würde. Hier vermuten wir die Ursache für die besonders hohe Selektivität beim Eisen. Dieses Metall scheint di-aromatische gegenüber di-aliphatischen Dicarboxylaten auch bei hohen Reaktionstemperaturen besonders stark zu favorisieren. Sobald sich etwas gemischtes Dicarboxylat bildet, reagiert dieses sofort zur gemischten Oxocarbonsäure ab, bevor sich di-aliphatisches Dicarboxylat bilden kann. Über die Auswahl des Mediators **a** und die Einstellung der Reaktionsbedingungen und des Reaktandenverhältnisses kann somit die Selektivität der Reaktion beeinflusst werden.

Könnte das entstandene Metalloxid **a** in Lösung gehalten werden und mit freier Carbonsäure **3.3-7** zu neuem Metallcarboxylat **b** unter Wasserabspaltung reagieren, wäre auch eine katalytische Durchführung der Reaktion möglich. Dies setzt aber voraus, dass auch bei katalytischer Metallmenge noch genug gemischtes Dicarboxylat **c** vorliegt. Dafür darf der Mediator nicht durch Oxidation, Nebenreaktionen oder Agglomeration zu unlöslichen Partikeln aus dem Katalysezyklus entfernt werden. Das ist die größte Herausforderung beim selektivsten Katalysator. Denn gerade Eisen ist dafür bekannt, dass die Oxidationsstufe 2 bei moderaten Temperaturen thermisch instabil ist, so dass intermediär freigesetztes Eisen(II)-oxid sofort disproportionieren wird, wobei sich gemischte Metalloxide und geringe Mengen an elementarem Eisen bilden.<sup>94</sup> Letzteres könnte zwar erneut reagieren, aber würde als starkes Reduktionsmittel wirken und die funktionelle Gruppentoleranz verringern. Außerdem würde mit jedem Durchlaufen des Katalysezyklus die Menge an verfügbarem Katalysator geringer. Die Stabilität von Eisenoxiden ist in folgendem Diagramm dargestellt (Abbildung 9).

Abbildung 9. Phasendiagramm des Systems Eisen-Sauerstoff.



Eisen(II)-oxid (Wüstit) ist stabil bis 570°C, bei Temperaturen unterhalb von 570°C tritt Disproportionierung zu metallischem Eisen und Magnetit auf. Es ist deutlich, dass bei Reaktionstemperaturen von 210-340°C eine Disproportionierung zu erwarten ist. Bei Temperaturen unterhalb von 200°C und in Abwesenheit von Sauerstoff ist Wüstit metastabil.<sup>95</sup> In Gegenwart von Wasserstoff oder Wasserdampf, welche beide im Verlauf der Ketonsynthese freigesetzt werden sind wesentlich kompliziertere Verhältnisse vorhanden. Selbst geringe Temperaturänderungen können die Zusammensetzung der gebildeten Eisenoxide stark beeinflussen.<sup>96</sup> Die Herausforderung bestand somit darin, das intermediär gebildete Eisen(II)-oxid soweit zu stabilisieren, dass eine weitere Reaktion mit den Carbonsäuresubstraten erfolgen kann, bevor es zur Disproportionierung kommt.

### 3.3.6 Untersuchung der Anwendungsbreite

Im Folgenden sollte aber zunächst die Anwendungsbreite der stöchiometrischen Kreuzketonisierung untersucht werden. Es wurden verschiedene aliphatische und aromatische Carbonsäuren miteinander zur Reaktion gebracht. Zunächst wurden die aliphatischen Carbonsäuren **3.3-14a-j** auf ihre Eignung zur Kreuzketonisierung mit der aromatischen Carbonsäure *meta*-Tolylsäure (**3.3-11**) getestet (Tabelle 17).

Tabelle 17. Anwendungsbreite bezüglich der aliphatischen Carbonsäure.

Eintrag	Aliphatische Carbonsäure	Ausb. (%) <sup>a</sup>	Eintrag	Aliphatische Carbonsäure	Ausb. (%) <sup>a</sup>
1		89	6		6
2		73	7		11
3		70	8		27
4		69	9		0
5		6	10		0

Reaktionsbedingungen: 1 mmol aliphatische Carbonsäure, 1.5 mmol *meta*-Tolylsäure, 1 mmol Eisen, 340°C, 1 h. a) Korrigierte GC-Ausbeuten mit Tetradecan als internem Standard.

Laurinsäure erwies sich als besonders reaktiv mit einer Ausbeute von 89% (Eintrag 1). Phenylelessigsäure, Phenylpropionsäure und Phenylvaleriansäure zeigten sich ebenfalls reaktiv und gaben sehr gute Ausbeuten im Bereich um 70% (Einträge 2-4). *para*-Flouoro- und *para*-Nitrophenylelessigsäure ergaben nur minimale Ausbeuten von 6% (Einträge 5 und 6). Cyclohexancarbonsäure ergab eine Ausbeute von 11% (Eintrag 7). Undecensäure ergab nur eine geringe Ausbeute von 27% (Eintrag 8). Carbonsäuren die ein zur Koordination mit Eisen

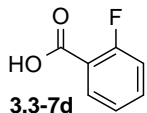
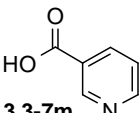
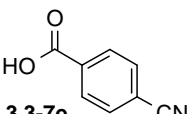
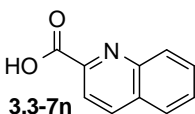
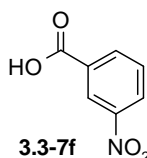
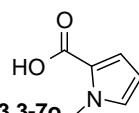
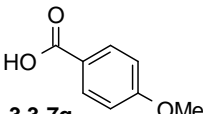
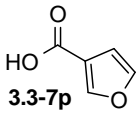
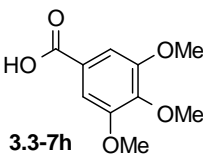
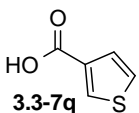
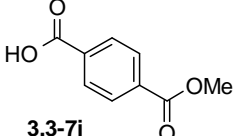
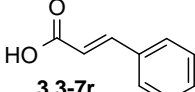
befähigtes Stickstoffatom enthielten lieferten nicht das gewünschte Produkt **3.3-18** (Einträge 9 und 10).

Bei der lösungsmittelfreien Durchführung einer Reaktion ist das Siedeverhalten der Substrate entscheidend. Carbonsäuren, die über die gesamte Dauer der Reaktion eine gleichmäßig refluxierende flüssige Phase bildeten, konnten in hohen Ausbeuten mit Toluylsäure zum Keton umgesetzt werden (Einträge 1-4). Ungleichmäßig siedende Carbonsäuren wie die hochsiedenden *para*-substituierten Fluoro- und Nitrophenyllessigsäuren ergaben nur geringste Ausbeuten (Einträge 5 und 6). Undecensäure siedete gleichmäßig, ergab aber nur eine Ausbeute von 27%. In der Reaktionsmischung wurden Alkene als Zersetzungsprodukte massenspektrometrisch nachgewiesen (Eintrag 8). Carbonsäuren, die eine Amidgruppe enthielten, neigten dazu, aus der flüssigen Phase heraus zu sublimieren und konnten nicht zum gewünschten Keton umgesetzt werden (Einträge 9 und 10).

Zur weiteren Untersuchung der Anwendungsbreite wurden nun aromatischen Carbonsäuren **3.3-19a-r** auf ihre Eignung zur Kreuzketonisierung mit Phenylpropionsäure getestet (Tabelle 18).

Tabelle 18. Anwendungsbreite bezüglich der aromatischen Carbonsäure.

<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <span><b>3.3-13</b></span> <span><b>3.3-7 a-r</b></span> </div>			<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <span><b>3.3-18 a-r</b></span> </div>		
Eintrag	Aromatische Carbonsäure	Ausb. (%) <sup>a</sup>	Eintrag	Aromatische Carbonsäure	Ausb. (%) <sup>a</sup>
1	 <b>3.3-7a</b>	70	10	 <b>3.3-7j</b>	0
2	 <b>3.3-7b</b>	13	11	 <b>3.3-7k</b>	51
3	 <b>3.3-7c</b>	1	12	 <b>3.3-7l</b>	26

4	 3.3-7d	0	13	 3.3-7m	0
5	 3.3-7e	0	14	 3.3-7n	0
6	 3.3-7f	0	15	 3.3-7o	0
7	 3.3-7g	41	16	 3.3-7p	12
8	 3.3-7h	0	17	 3.3-7q	31
9	 3.3-7i	17	18	 3.3-7r	0

Reaktionsbedingungen: 1 mmol Phenylpropionsäure, 1.5 mmol aromatische Carbonsäure, 1 mmol Eisen, 340°C, 1 h. a) Korrigierte GC-Ausbeuten mit Tetradecan als internem Standard.

Carbonsäuren mit aromatischen unsubstituierten Toly- und  $\beta$ -Naphthylsubstituenten ergaben hohe Ausbeuten (Einträge 1 und 11). Die sterisch gehinderte, zweifach *ortho*-substituierte *o,o*-Xylylcarbonsäure sowie  $\alpha$ -Naphthylsäure ergaben nur geringe Ausbeuten (Einträge 2 und 12). Die halogensubstituierte *para*-Brombenzoesäure zeigte nur Spuren von Produkt (Eintrag 3). *ortho*-Fluorbenzoesäure reagierte nicht (Eintrag 4). Carbonsäuren mit stickstoffhaltigen, an den Phenylring gebundenen Substituenten wie *para*-Cyanobenzoessäure oder *meta*-Nitrobenzoesäure reagieren ebenfalls nicht (Einträge 5 und 6). *para*-Methoxybenzoesäure lieferte hingegen eine gute Ausbeute von 41% (Eintrag 7). Trimethoxybenzoesäure bildete keine homogene flüssige Reaktionsphase aus, sublimierte stattdessen in den oberen Teil des Reaktionsgefäßes ohne zu schmelzen. Somit wurde kein Produkt erhalten (Eintrag 8). Terephthalsäuremonomethylester wurde nur in geringer Ausbeute von 17% zum entsprechenden Keton umgesetzt. Estergruppen erwiesen sich als instabil unter den

verwendeten Reaktionsbedingungen (Eintrag 9). Gleiches gilt auch für Carbonsäuren mit Acylgruppen. Diese konnten ebenfalls nicht zum Keton umgesetzt werden (Eintrag 10).

Es zeigte sich, dass stickstoffhaltige heterozyklische aromatische Carbonsäuren wie Pyridincarbonsäure, Chinolincarbonsäure und *N*-Methylpyrrolcarbonsäure ebenfalls kein Produkt lieferten (Einträge 13 bis 15). Das Ausbleiben des gewünschten Produktes könnte auf das stark koordinierende Stickstoffatom zurückzuführen sein, welches fest an den Eisenkatalysator bindet und die Ketonisierungsreaktion damit verhindert. Diese Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen bezüglich der stickstoffhaltigen aliphatischen Carbonsäuren in (Tabelle 17) überein. Temperaturempfindliche Substrate wie Zimtsäure lieferten bei 340°C Reaktionstemperatur ebenfalls keine Ausbeute, da sich das Startmaterial bereits kurz nach Beginn der Reaktion zersetzte (Eintrag 18).

Die Durchmischung war ebenfalls bei manchen Verbindungen mangelhaft, Sublimation in kühleren Bereichen der Reaktionsgefäße und Entmischung traten häufig auf.

Heteroaromatische stickstofffreie Carbonsäuren wie Thiophencarbonsäure und Furancarbonsäure reagierten im Gegensatz zu den stickstoffhaltigen Carbonsäuren zum gewünschten Keton. Sie ergaben mäßige bis geringe Ausbeuten (Einträge 12 und 13). Carbonsäuren mit Estergruppen zersetzten sich und lieferten kein Produkt (Einträge 17 und 18).

Bei lösungsmittelfreier Reaktionsdurchführung bildete die aliphatische Carbonsäure eine flüssige Phase aus und diente somit als Lösungsmittel für die nicht schmelzende, zum Sublimieren neigende aromatische Carbonsäure. Dies erwies sich als nachteilig, da die aliphatische Carbonsäure im Verlauf der Reaktion verbraucht wird und der Anteil der aromatischen Carbonsäure im Reaktionsgemisch immer höher wird. Diese neigt dann zum Sublimieren und sammelt sich im kühleren oberen Teil der Reaktionsgefäße unter dem Septum und steht somit als Reaktionspartner nicht mehr zur Verfügung. Aromatische Carbonsäuren und die im Verlauf der Reaktion gebildeten Eisenbenzoate werden ohne Lösungsmittel unlöslich, verklumpen und fallen aus.

Eine lösungsmittelfreie Reaktionsdurchführung ist somit nur bei langkettigen aliphatischen Carbonsäuren möglich. Um den Einfluss des Siedeverhaltens auf die Ausbeute zu verringern sollte als nächstes nach geeigneten hochsiedenden Lösungsmitteln für die Reaktion gesucht werden. Der Einsatz eines Lösungsmittels würde die Bildung einer gleichmäßig refluxierenden flüssigen Phase ermöglichen. So sollten empfindlichere Substrate umgesetzt werden können

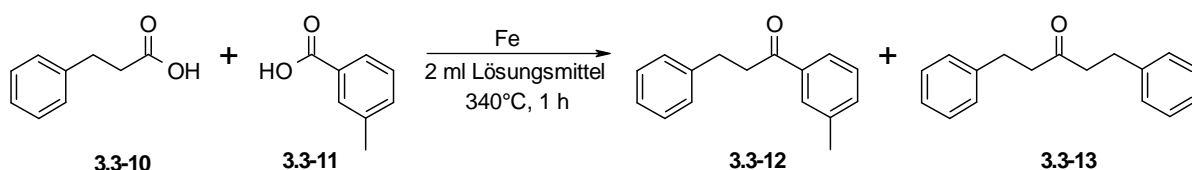


und sublimierende Carbonsäuren durch refluxierendes Lösungsmittel wieder in die Reaktionslösung zurückgeführt werden können.

### 3.3.7 Kreuzketonisierung in Gegenwart eines Lösungsmittels

So wurde zunächst nach einem geeigneten, hochsiedenden Lösungsmittel bei einer Temperatur von 340°C gesucht (Tabelle 19).

Tabelle 19. *Einfluss des Lösungsmittels.*

		
Eintrag	Lösungsmittel	Ausbeute (%) <sup>a</sup>
1	Kein Lösungsmittel	69 / 4
2	Diphenylether	89 / 4
3	Tetraglyme	73 / 13
4	Silikonöl	71 / 4
5	Sulfolan	66 / 4
6	Chinolin	24 / 5
7	NMP	13 / 5
8	DMPU	6 / 2
9	Triethylenglycol	0 / 0

*Reaktionsbedingungen:* 1 mmol Phenylpropionsäure, 1.5 mmol *meta*-Tolylsäuresäure, 1 mmol Eisen, 1h, 340°C.

a) Korrigierte GC-Ausbeuten mit Tetradecan als internem Standard.

Ohne Verwendung eines Lösungsmittels wurden 69% Ausbeute erreicht (Eintrag 1). Neutrale, stickstofffreie Lösungsmittel wie Diphenylether, Tetraglyme, Silikonöl und Sulfolan führten

zu hohen Ausbeuten (Einträge 2-5). Diese Lösungsmittel waren nicht oder nur sehr schwach koordinierend und verdrängten so nicht die Carboxylate von den Eisenzentren, so dass diese ungehindert zu Ketonen reagieren konnten. Gut koordinierende, stickstoffhaltige basische Lösungsmittel wie DMPU, NMP und Chinolin verhinderten die Produktbildung durch eine mögliche Konkurrenz mit den Carboxylaten um die katalytisch aktiven Eisenzentren (Einträge 6-8). Silikonöl ergab ebenfalls hohe Ausbeuten, konnte aber nicht mit Wasser oder organischen Lösungsmitteln extrahiert werden, so dass eine Isolierung des Produktes schwierig war (Eintrag 4). Von einer Verwendung von Silikonöl wurde daher abgesehen. Tetraglyme wurde zunächst als Lösungsmittel der Wahl erachtet, da es einen hohen Siedepunkt von 275°C besitzt, polar ist, keine aromatische Verbindung enthält und daher während der Aufarbeitung leicht mit Wasser extrahierbar ist (Eintrag 3). Der aromatische Ether, Diphenylether, lieferte zwar eine höhere Ausbeute, war aber als Feststoff schwer zu dosieren. Beim Einsatz von Diphenylether zeigten sich nachfolgend immer mehr Probleme bei der Aufarbeitung der Reaktionsmischungen, da der Schmelzpunkt von Diphenylether mit 32°C oberhalb der Raumtemperatur liegt. Nach Abkühlung der Reaktionsmischung kristallisierte der verwendete Diphenylether aus und bildete mit den anderen Reaktanden und Reaktionsprodukten eine äußerst schwer lösliche, nicht zerstoßbare, Magnetit-Eisenbenzoat-Keton-Diphenylether-Festphase im Reaktionsgefäß aus. Das zeitaufwendige Auflösen dieser Feststoffe erschwerte den Aufarbeitungsschritt ungemein. (Eintrag 2). Daher wurde zunächst Tetraglyme verwendet, auch wenn es bei der Ausbeute Diphenylether unterlegen war (Eintrag 2).

Während der Durchführung der Untersuchung zur Absenkung der Reaktionstemperatur erwies sich Tetraglyme dann aber in Gegenwart der Reaktanden als nicht vollständig temperaturstabil. Es zersetzte sich langsam und bildete niedriger siedende Zerfallsprodukte sowie braungefärbte Nebenprodukte. Diese verringerten zwar nicht die Ausbeute, erschwerten aber die Aufreinigung der Produkte erheblich. Von einer weiteren Verwendung von Tetraglyme wurde nach Durchführung der temperaturbezogenen Experimente abgesehen und wieder zu Diphenylether zurück gewechselt.

Diphenylether mit einem Siedepunkt von 259°C erwies sich somit als besser geeignetes Lösungsmittel (Eintrag 1). Es zeigte sich vollständig temperaturstabil und lieferte eine Ausbeute von 89%. Ohne Verwendung eines Lösungsmittels wurden dagegen nur 69% erreicht (Eintrag 4). Im Vergleich zu Tetraglyme war Diphenylether langzeitstabil und zersetzte sich nicht.

Es zeigte sich, dass eine Menge von 2 ml Lösungsmittel auf 1 mmol Startmaterial die besten Ergebnisse lieferte. Eine Erhöhung der Menge an Lösungsmittel über 2 ml hinaus verringerte die Ausbeute. Eine Verringerung der Lösungsmittelmenge unter 2 ml ebenfalls.

Nun wurde der Einsatz verschiedener Mediatoren in Diphenylether bei einer Temperatur von 340°C mit einer Reaktionsdauer von einer Stunde untersucht (Tabelle 20).

Tabelle 20. *Erweiterter Test verschiedener Mediatoren mit Diphenylether als Lösungsmittel bei 340°C.*

c1ccccc1CC(=O)O + c1ccc(cc1)C(=O)O
 $\xrightarrow[\text{Diphenylether, 340°C, 1 h}]{\text{Mediator}}$ 
c1ccccc1CC(=O)c2ccc(C)cc2 + c1ccccc1CC(=O)Cc2ccccc2

**3.3-20**                      **3.3-11**                      **3.3-22**                      **3.3-23**

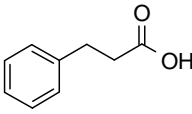
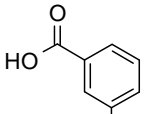
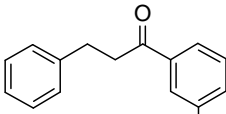
Eintrag	Mediator	Ausb. (%) <sup>a</sup>	Eintrag	Mediator	Ausb. (%) <sup>a</sup>
1	Fe	80 / 3	17	BPh <sub>3</sub>	7 / 3
2	MnO	79 / 8	18	Al(O-Et) <sub>3</sub>	6 / 6
3	Mn	42 / 4	19	B(OH) <sub>3</sub>	6 / 1
4	Co <sub>2</sub> O <sub>3</sub> <sup>b</sup>	42 / 3	20	B(O-iPr) <sub>3</sub>	5 / 2
5	NaBPh <sub>4</sub>	35 / 13	21	BH <sub>3</sub> *THF	5 / 1
6	NiCO <sub>3</sub>	30 / 3	22	V <sub>2</sub> O <sub>5</sub> <sup>b</sup>	5 / 5
7	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	22 / 2	23	Sn(O-Ac) <sub>2</sub>	4 / 1
8	LiBF <sub>4</sub>	18 / 2	24	Ru <sub>2</sub> O	1 / 0
9	MoO <sub>3</sub>	17 / 4	25	WO <sub>3</sub>	0 / 0
10	Zn	22 / 4	26	Borax	22 / 7
11	ZnO	16 / 1	27	AgBF <sub>4</sub>	0 / 0
12	ZrO <sub>2</sub>	15 / 4	28	Cr <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0 / 0
13	TiO <sub>2</sub>	11 / 6	29	B(O-Me) <sub>3</sub>	0 / 0
14	CoCl <sub>2</sub>	10 / 2	30	CeO <sub>2</sub>	0 / 0
15	Ni(acac) <sub>2</sub>	10 / 2	31	Al	0 / 0
16	Fe (V2A-Stahl)	29 / 0	32	CuI	0 / 0
15	Mg	7 / 3	30	Sn	0 / 0

*Reaktionsbedingungen:* 1 mmol Phenylpropionsäure, 1.5 mmol *meta*-Tolylsäure, 1 mmol Mediator, 2 ml Diphenylether, 340°C, 1 h. a) Korrigierte GC-Ausbeuten mit Tetradecan als internem Standard. b) 0.5 mmol.

Die Ergebnisse der Untersuchung der Mediatoren unter Verwendung des Lösungsmittels Diphenylether stimmten mit denen der vorangegangenen lösungsmittelfreien Untersuchungen überein. Eisenpulver und Manganoxid zeigten wie erwartet die höchsten Ausbeuten von bis zu 80% (Einträge 1 und 2). Kobalt(III)-oxid und Nickel(II)-carbonat gaben nur geringere Ausbeuten von 42 bzw. 30% (Einträge 4 und 6). Alle weiteren untersuchten Mediatoren ergaben geringe bis gar keine Ausbeuten (Einträge 7-30). Somit hatten sich die bisher erhaltenen Ergebnisse bestätigt.

Auch die Verwendung von luft- und feuchtigkeitsstabilem Ferrocen als Eisen(II)-quelle führte zu keiner Verbesserung der Reaktion (Tabelle 21).

Tabelle 21. Einsatz von Ferrocen als Eisenquelle.

<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>3.3-10</p> </div> <div style="margin: 0 10px;">+</div> <div style="text-align: center;">  <p>3.3-11</p> </div> <div style="margin: 0 10px;">→</div> <div style="text-align: center;">  <p>3.3-12</p> </div> </div>		
Eintrag	Ferrocen (mmol)	Ausbeute (%) <sup>a</sup>
1	1	46
2	0.8	41
3	0.5	16
4	0.25	5
5	0.25	50

*Reaktionsbedingungen:* 1 mmol Phenylpropionsäure, 1.5 mmol *meta*-Tolylsäure, Ferrocen, 2 ml Diphenylether, 16h, 250°C. a) Korrigierte GC-Ausbeuten mit Tetradecan als internem Standard.

Ferrocen konnte leicht eingewogen werden und sollte bei höheren Temperaturen in Gegenwart von Carbonsäuren zum gewünschten Eisenbenzoat und freiem Cyclopentadien umgesetzt werden. Im Gegensatz zu der Verwendung von Eisenpulver wird dabei kein naszierender Wasserstoff freigesetzt. Dies sollte zu einer höheren Toleranz gegenüber reduktionsempfindlichen funktionellen Gruppen führen.

Da beim Zerfall von Ferrocen jedoch zwei Moleküle Cyclopentadien freigesetzt werden, führte dies zu einem starken Druckaufbau während der Reaktion. Außerdem erfolgte der Zerfall des eingesetzten Ferrocens nur sehr langsam. Große Anteile unumgesetzten Ferrocens verblieben nach Ablauf der Reaktion in der Reaktionsmischung. Reduzierte man die eingesetzte Menge an Ferrocen, verringerten sich die Ausbeuten (Einträge 2 bis 4). Überraschenderweise wurde bei einigen der Reaktionen jedoch eine Ausbeute von 50% erhalten, was darauf hindeutet, dass die Reaktion katalytisch verlaufen kann mit mehr als einem Durchlauf des Katalysezyklus. (Eintrag 5). Diese Ergebnisse konnten jedoch nicht verlässlich reproduziert werden. Dies wurde auf Probleme beim Ablassen des starken Überdrucks und die stark variierenden Zerfallsraten des eingesetzten Ferrocens zurückgeführt. Daraus schlussfolgernd wurde die Verwendung von Ferrocen als Eisen(II)-quelle verworfen und nach geeigneteren Eisenprecursoren gesucht, um die Reaktion reproduzierbar katalytisch durchführen zu können.

### 3.3.8 Entwicklung der Salzmetathesemethode

Die relativ eingeschränkte Anwendungsbreite des Eisenpulver-basierten Verfahrens kann durch die Freisetzung von naszierendem Wasserstoff während der Reaktion erklärt werden. Ein mögliches Problem der bisher verwendeten Eisenprecursoren ist, dass das nach einmaligem Durchlaufen des Katalysezyklus gebildete Eisen(II)-oxid bei den untersuchten Reaktionstemperaturen von 210 – 340°C möglicherweise in Eisen(0) und Eisen(III) disproportioniert, bevor es erneut zu einem Eisen(II)-benzoat umgesetzt werden kann und somit die Aktivität des Katalysators verloren geht. Um diese Hypothese zu überprüfen, wurden Kontrollexperimente durchgeführt, bei denen stöchiometrische Mengen präformierter Eisenbenzoate zur Reaktion gebracht wurden.

Der Einsatz von Eisen(II)-acetat führte nicht zum gewünschten Produkt. Auch bei Temperaturen von mehr als 350°C konnte die Bildung des Ketons nicht nachgewiesen werden. Dies ist nicht verwunderlich, da Eisen(II)-acetat unter Luftabschluss bis 600°C stabil ist, bevor es sich zersetzt. Nun wurden weitere präformierte Benzoate untersucht (Tabelle 22).

Tabelle 22. Umsetzung aliphatischer Carbonsäuren mit präformiertem Eisen(II)-toluat.

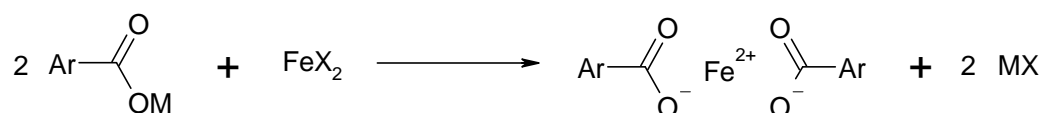
Eintrag	Aliphatische Carbonsäure	Ausb. (%)	Eintrag	Aliphatische Carbonsäure	Ausb. (%)
1	 3.3-1a	81a	5	 3.3-1e	11a
2	 3.3-1b	77a	6	 3.3-1f	42a
3	 3.3-1c	79	7	 3.3-1g	56
4	 3.3-1d	50	8	 3.3-1h	0a

Reaktionsbedingungen: 1 mmol aliphatische Carbonsäure, 1 mmol Eisen(II)-*meta*-Tolylsäuresalz, 340°C, 1 h. a) Korrigierte GC-Ausbeuten mit Tetradecan als internem Standard.

Phenyllessigsäure und Phenylpropionsäure konnten in hohen Ausbeuten zu den entsprechenden Ketonen umgesetzt werden (Einträge 1 und 2). Beim Einsatz anspruchsvollerer Substrate wie *para*-Fluorbenzoesäure und *para*-Methoxyphenyllessigsäure konnten höhere Ausbeuten als bei der Verwendung von Eisenpulver erzielt werden (Einträge 3 und 4). Methylhexansäure konnte erstmals in guter Ausbeute von 56% zum entsprechenden Keton umgesetzt werden (Eintrag 7). Die stickstoffhaltige Carbonsäure 6-Amidohexansäure ergab bei der Umsetzung mit präformiertem Eisen(II)-toluoat kein Produkt (Eintrag 8). Aus Tabelle 22 ist ablesbar, dass die erhoffte Verbesserung der Anwendungsbreite durch Vermeidung naszierenden Wasserstoffs leider nicht erreicht werden konnte. Selbst Amidgruppen verhinderten eine erfolgreiche Umsetzung.

Der Einsatz präformierter Benzoate erwies sich auch präparativ nicht so vorteilhaft wie erhofft. Die Verbindungen sind extrem sauerstoffempfindlich, erkennbar an einer raschen

Braunfärbung der Eisenbenzoate, sobald diese in Kontakt mit Spuren von Luftsauerstoff kamen. Die Eisenbenzoate zeigten sich somit als nicht lagerstabil und schwer zu handhaben. Eine mögliche Lösung dieser Probleme ergäbe sich durch Erzeugung der Benzoate *in situ* im Reaktionsgefäß. Dies würde den Kontakt mit Luftsauerstoff minimieren. Als beste Methode zur *in situ* Benzoaterzeugung wurde eine Salzmetathese erachtet. Es musste also ein Eisensalz identifiziert werden, welches mit einem Metallbenzoat zu einem Eisenbenzoat und einem die Reaktion nicht störenden Metallsalz reagiert (Schema 73).



Schema 73. Erzeugung eines Eisen(II)-benzoates durch Salzmetathese.

Der Schritt der Salzmetathese sollte unter Schutzgasatmosphäre in den Reaktionsgefäßen bei niedrigen Temperaturen, weit vor Erreichen der Reaktionstemperatur möglichst schnell und vollständig stattfinden.

Als Testsubstrate wurden Alkalimetallbenzoate gewählt und mit verschiedenen Eisen(II)-Salzen umgesetzt. Dabei wurden das gegenüber Sauerstoff labile zweiwertige Eisenbenzoat aus stabilen Alkalibenzoaten und Eisen(II)-salzen durch Salzmetathese gebildet.

Zunächst wurde der Einfluss des Kations des Benzoates untersucht. Dafür wurden Lithium-, Natrium- und Kaliumbenzoate synthetisiert. Diese Experimente wurden mit Eisen(II)-sulfat bei 210°C und 16 Stunden Reaktionsdauer in Diphenylether durchgeführt (Tabelle 23).

Tabelle 23. Einfluss des Benzoat-Gegenions.

3.3-20	3.3-21 a-c	3.3-22      3.3-23
Eintrag	Gegenion	Ausbeute (%) <sup>a</sup>
1	Li <sup>+</sup>	50 / 4
2	Na <sup>+</sup>	53 / 3
3	K <sup>+</sup>	18 / 2

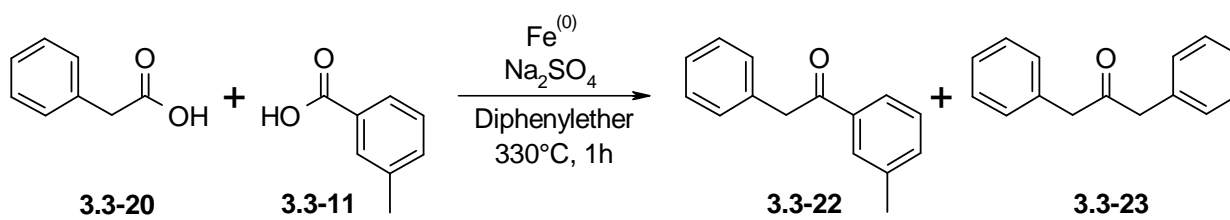
Reaktionsbedingungen: 1 mmol Phenyllessigsäure, 2 mmol *meta*-Tolylsäuresäure-Salz, 1 mmol Eisensulfat, 16 h.  
 a) Korrigierte GC-Ausbeuten mit Tetradecan als internem Standard.

*meta*-Tolylsäure-Natriumsalz erwies sich als am besten geeignet, da es die höchste Ausbeute an Keton lieferte. Vorteilhaft erwies sich, dass das als Koppelprodukt gebildete Natriumsulfat die Ausbeute nicht zu vermindern schien (Eintrag 1). Lithiumsalze ergaben fast eben so gute Ausbeuten wie Natriumsalze, waren aber teurer, schwerer kristallwasserfrei herzustellen und stark hygroskopisch, was die Handhabung erschwerte (Eintrag 2). *meta*-Tolylsäure Kaliumsalz erwies sich als ungeeignet, da es die Reaktion hemmte (Eintrag 3).

Ob das in stöchiometrischer Menge gebildete Natriumsulfat die Reaktion behindert, wurde durch Zugabe verschiedener Mengen von wasserfreiem Natriumsulfat als Additiv zu einer Referenzreaktion überprüft. Als Eisenquelle wurde Eisenpulver verwendet und die freien Carbonsäuren als Startmaterialien eingesetzt (Tabelle 24).



Tabelle 24. Einfluss von Natriumsulfat.

		
Eintrag	Natriumsulfat (mmol)	Ausbeute (%) <sup>a</sup>
1	0	89 / 4
2	1	92 / 4
3	5	91 / 4

Reaktionsbedingungen: 1 mmol Phenylelessigsäure, 1.5 mmol *meta*-Tolylsäuresäure, 0.5 mmol Eisensulfat, 1 h. a) Korrigierte GC-Ausbeuten mit Tetradecan als internem Standard.

Die Referenzreaktion ohne zugegebenes Natriumsulfat ergab 89% Ausbeute (Eintrag 1). Es zeigte sich, dass das hinzugegebene wasserfreie Natriumsulfat auch in großen Mengen die Reaktion nicht beeinträchtigt. Es wurde sogar eine minimale Ausbeutesteigerung beobachtet (Einträge 2 und 3).

Der Einfluss der Eisenquelle wurde ebenfalls untersucht, jedoch nicht als eigenständige Tabelle aufgeführt. Von allen Eisenquellen zeigte sich Eisen(II)-sulfat aufgrund der hohen Stabilität gegenüber Luftsauerstoff und Feuchtigkeit als am besten geeignet. Gelbgrünes Eisen(II)-chlorid war weit weniger luftstabil, es verfärbte sich bereits beim Einwiegen braun und wurde daher nicht weiter verwendet. Ammonium-Eisen(II)-sulfat besaß eine noch größere Stabilität als Eisen(II)-sulfat, zeigte sich aber als unreaktiv in der Kreuzkupplung. Dies wurde darauf zurückgeführt, dass die vorhandenen Ammoniumionen die Reaktion verhinderten.

### **3.3.9 Entwicklung einer katalytischen Methode zur Kreuzketonisierung in Gegenwart von Silanen**

In anderen Projekten hatten wir beobachtet, dass Palladium oder Rutheniumkatalysatoren bessere Ergebnisse lieferten, wenn man sie vor ihrer Verwendung aktiviert. Dazu wurden die betroffenen Katalysatoren in Aceton gelöst und durch Entfernen des Acetons unter vermindertem Druck wieder auskristallisiert.<sup>97</sup>

Da Eisen(II)-sulfat nur in Methanol, jedoch nicht in Aceton, eine ausreichend hohe Löslichkeit zeigte, wurde Methanol als Lösungsmittel verwendet. Eisen(II)-sulfat wurde unter Argonatmosphäre bei 35°C in Methanol gelöst. Die so erzeugte methanolische Eisen(II)-sulfatlösung wurde dann in die Reaktionsgefäße eingespritzt. Danach wurde das Methanol langsam unter Hochvakuum bei 35°C verdampft und das Eisen(II)-sulfat als weißer Belag am Boden der Reaktionsgefäße abgeschieden. Dies verringerte zudem den Kristallwasseranteil des eingewogenen grünen Eisen(II)-sulfates  $\text{FeSO}_4 \cdot 8 \text{H}_2\text{O}$  von acht Wassermolekülen auf zwei beim Rekristallisieren zu weißem  $\text{FeSO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ . Dadurch verringerte sich die Druckbelastung der Reaktionsgefäße während der Umsetzung durch verdampfendes Kristallwasser erheblich.

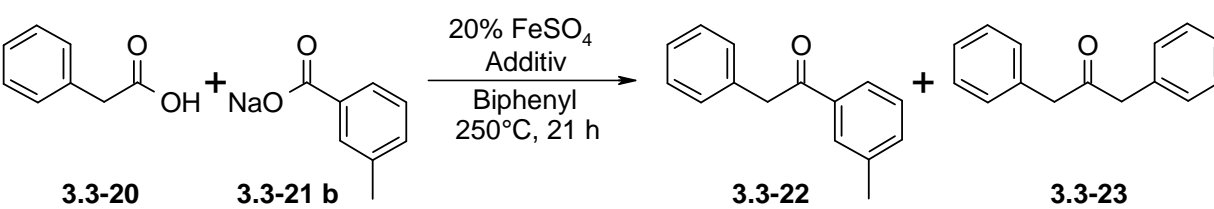
Diese Veränderung in der Reaktionsführung brachte den erhofften Durchbruch bei der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse. Wenn die Einsatzstoffe auf diese Weise vorbereitet wurden, wurde mit stöchiometrischen Eisenmengen zuverlässig über 90% Ausbeute mit einer immer gleichen Selektivität für die Kreuzketonisierungsprodukte beobachtet.

In diesem Zusammenhang wurde zunächst Biphenyl als Lösungsmittel eingesetzt, da es als pulveriger Feststoff im Gegensatz zu festem und aufwendig zu schmelzendem Diphenylether einfacher einzuwiegen war. Um die Selektivität, Durchführbarkeit und Anwendungsbreite zu verbessern, wurde die Reaktionstemperatur auf 250°C verringert und die Reaktionsdauer auf 21 Stunden verlängert. Dies verminderte die Druckbelastung der Reaktionsgefäße und Septen, da Diphenylether einen Siedepunkt von 259°C besitzt und in den bisher durchgeführten Experimenten oberhalb des Siedepunktes und somit unter Überdruck gearbeitet wurde.

Um die Quantität des Eisenmediators auf eine katalytische Menge reduzieren zu können, versuchten wir in nachfolgenden Experimenten durch den Zusatz von Reduktionsmitteln das Eisen möglichst auf der Oxidationsstufe (II) zu halten. Beim Test verschiedener Additive war aufgefallen, dass schwach koordinierende Silizium- und Borverbindungen im Gegensatz zu

stärker koordinierenden Stickstoff-, Phosphor- und Schwefelverbindungen sowie Hydridsalzen bei stöchiometrischen Umsetzungen keinen negativen Einfluss auf Ausbeuten und Selektivitäten hatten. Deswegen wurde eine Auswahl von Silizium- und Borverbindungen auf ihre Eignung als ausbeutesteigernde Additive bei der Verwendung einer unterstöchiometrischen Eisenmenge von 20% bei einer Temperatur von 250°C untersucht (Tabelle 25).

Tabelle 25. Einfluss verschiedener Additive.

		
Eintrag	Additiv	Ausbeute (%) <sup>a</sup>
1	Ohne Additiv	45 / 9
2	Ph <sub>3</sub> SiH	77 / 6
3	PMHS	76 / 11
4	HSi(TMS) <sub>3</sub>	55 / 1
5	HSi(iPr) <sub>3</sub>	45 / 8
6	NaBPh <sub>4</sub>	43 / 11
7	PhSiMe <sub>3</sub>	36 / 7
8	Ph <sub>3</sub> CH	31 / 6
10	BPh <sub>3</sub>	18 / 11
11	PhSi(OMe) <sub>3</sub>	13 / 5
12	Si(OEt) <sub>4</sub>	8 / 0
13	Ph <sub>3</sub> SiH <sup>b</sup>	3 / 3

Reaktionsbedingungen: 1 mmol Phenylelessigsäure, 0.4 mmol *meta*-Tolylsäuresäure-Natriumsalz, 0.6 mmol *meta*-Tolylsäure, 0.2 mmol Eisensulfat, 250°C, 21 h. a) Korrigierte GC-Ausbeuten mit Tetradecan als internem Standard, b) ohne Eisensulfat.

Es zeigte sich, dass der Einsatz von Silanen mit einem direkt an das Silizium gebundenen Wasserstoffatom die Ausbeute über einen einzelnen Durchlauf des Katalysezyklus hinweg erhöhte. Ohne Einsatz eines Additives wurden mit 20 mol% Eisen nur 45 % Keton erhalten (Eintrag 1). Triphenylsilan steigerte die Ausbeute auf 77% (Eintrag 2). PMHS, Polymethylhydrosiloxan, ein Nebenprodukt der Silikonherstellung, erfüllte den gleichen Zweck kostengünstiger, mit etwas geringerer Selektivität, verfügte jedoch nicht über die Langzeitlagerstabilität des Triphenylsilans (Eintrag 3). Das sterisch anspruchsvolle Tris-Trimethylsilylsilan brachte nur geringe Ausbeutesteigerung, aber erhöhte die Selektivität drastisch (Eintrag 4). Triisopropylsilan zeigte keine ausbeutesteigernde Wirkung (Eintrag 5). Natriumtetraphenylborat zeigte ebenfalls keinen Einfluss (Eintrag 6). Triphenylmethan und Triphenylboran verringerten die Ausbeuten (Einträge 8 und 10). Die Zugabe von Siloxanen ohne Si-H Bindung verringerten die Ausbeuten ebenfalls (Einträge 11 und 12).

Triphenylsilan ist in Abwesenheit von Eisen nicht katalytisch aktiv (Eintrag 13). Die Ausbeutesteigerung von Silanen mit Si-H Bindung scheint daher tatsächlich auf deren Reduktionsaktivität zurückzugehen, die dazu führt, dass das Endprodukt FeO des Katalysezyklus stabil bleibt, bis eine Umsetzung mit frischer Carbonsäure erfolgt ist. Eventuell wird bereits gebildetes, unreaktives Hämatit  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  durch diese reduzierend wirkenden Silane wieder zu katalytisch aktivem Wüstit FeO umgesetzt.

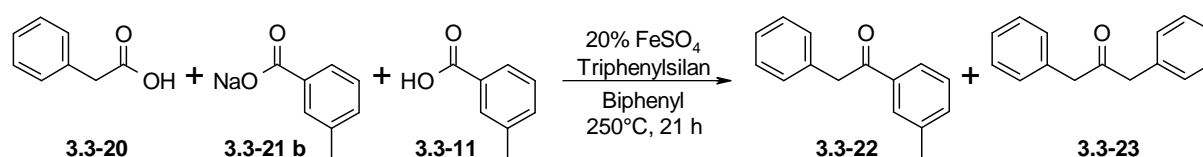
Ähnliche Beobachtungen wurden in Untersuchungen zur Fischer-Tropsch Synthese von Thüne et al. gemacht.<sup>96</sup> Hier zeigte sich, dass in einem Temperaturbereich von 200-500°C je nach Wasser oder Wasserstoffgehalt der Reaktionsmischung das Gleichgewicht der Eisenoxide beeinflusst werden konnte. Verschiedene Eisenoxide wurden je nach angewandten Reaktionsbedingungen bevorzugt gebildet und auf den Oberflächen von Nanopartikeln abgeschieden. Wasser wirkte in diesen Untersuchungen als Oxidationsmittel und Wasserstoff als Reduktionsmittel. Da bei den Untersuchungen zur Ketonsynthese mit Eisen als Mediator bei einigen Experimenten ebenfalls Wasserstoff und bei allen Experimenten Wasser freigesetzt wurde, könnten ähnliche Effekte vermutet werden.<sup>98</sup>

Durch den Einsatz von Triphenylsilan gelang es somit erstmals, die gebildeten katalytisch aktiven Eisen(II)-spezies in Lösung stabil zu halten und den Katalysezyklus mehrfach zu durchlaufen. Triphenylsilan erwies sich als am besten geeignet, da es die Ausbeute besonders stark erhöht, und dabei lagerstabil, kostengünstig und einfach einzuwiegen ist.

### 3.3.10 Untersuchungen zur katalytischen Durchführung der Kreuzketonisierung

Durch diese Ergebnisse ermutigt, wurde nun versucht, eine allgemeiner anwendbare katalytische Variante der Kreuzketonisierung zu erreichen. Beim Start von präformierten Carbonsäuresalzen aus muss besonders beachtet werden, dass im Gleichgewicht der verschiedenen Eisencarboxylate genug aliphatisch-aromatisches Carboxylat vorhanden sein sollte, um das gemischte Keton zu erzeugen. So wurde entsprechend der verminderten Eisen(II)-sulfatmenge ein ansteigender Teil des eingesetzten Tolylsäure-Natriumsalzes stufenweise durch freie Tolylsäure ersetzt. Dabei wurde untersucht, wie sich die erhöhte Tolylsäuremenge auf die Aktivität des Katalysatorsystems auswirkte (Tabelle 26).

Tabelle 26. Einfluss des Tolylsäureüberschusses in der katalytischen Eisenmethode.



Eintrag	gesamte Tolylsäuremenge Salz + x Säure (mmol)	Ausbeute (%) <sup>a</sup>
1	1	74 / 9
2	1.2	76 / 10
3	1.4	50 / 7
4	1.6	35 / 6
5	1.8	34 / 5

*Reaktionsbedingungen:* 1 mmol Phenyllessigsäure, 0.4 mmol *meta*-Tolylsäuresäure-Natriumsalz, *meta*-Tolylsäure, 0.2 mmol Eisensulfat, 1 mmol Triphenylsilan, 250°C, 21 h. a) Korrigierte GC-Ausbeuten mit Tetradecan als internem Standard. b) ohne Eisensulfat.

Es zeigte sich, dass ein Verhältnis von 1:1 von gesamt-Tolylsäuremenge zu Phenyllessigsäure schon zu einer hohen Ausbeute von 74 % führte (Eintrag 1). Ein 20%-tiger Überschuss von kombinierter Tolylsäure und deren Salz ergab die höchste Ausbeute von 76 % (Eintrag 2).

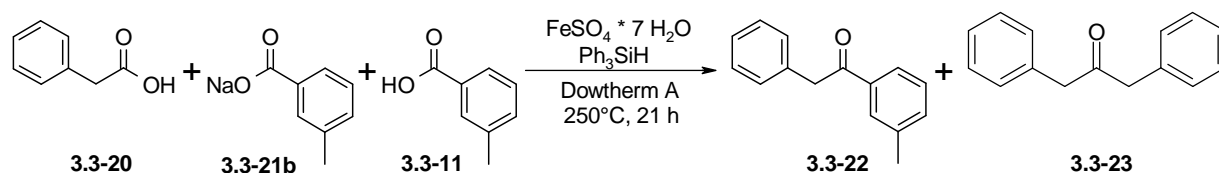
Dieses entspräche einem Verhältnis von 1.2:1 und wurde für alle weiteren Reaktionen als optimal erachtet. Ein höherer Überschuss als 1.2:1 der Tolylsäure-Gesamtmenge verschlechterte die Ausbeuten drastisch (Einträge 3-5). Die verringerten Mengen von Eisen(II)-sulfat und Tolylsäure-Natriumsalz verbesserten die Aufarbeitung enorm, da nach Beendigung der Reaktion und Kontakt der offenen Reaktionsgefäße mit Luftsauerstoff nun wesentlich weniger störendes, schwerlösliches Eisen(III)-benzoat in der Reaktionsmischung verblieb.

Auch im Bereich des Lösungsmittel wurde weiterhin optimiert. Dazu wurde die Verwendung eines eutektischen Gemisches aus ca. drei Teilen Diphenylether und einem Teil Biphenyl untersucht, da sich sowohl Diphenylether und auch Biphenyl als die bestgeeigneten Lösungsmittel erwiesen hatten. Die Verwendung dieser literaturbekannten, von der Firma Dow Chemical als Wärmeträgeröl vermarkteten und als Dowtherm A bezeichneten Mischung erwies sich in vielerlei Hinsicht als vorteilhaft: Aufgrund des im Eutektikum auftretenden Effektes der Gefrierpunktniedrigung ist Dowtherm A bei Raumtemperatur noch flüssig (Schmelzpunkt von 12°C), wodurch es sich einfach dosieren lässt. Es besitzt zudem mit 257°C einen höheren Siedepunkt als die Einzelkomponenten des eutektischen Gemisches, wodurch sich bei der Reaktion weniger Druck aufbaut.

Bei Verwendung von Dowtherm A wurde die Bildung von festen Phasen bei Raumtemperatur, welche bei unvollständigem Lösen im Aufarbeitungsschritt Produkt festhalten konnten, komplett vermieden. Die Reaktionsmischung blieb nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur noch immer flüssig, lediglich die Eisenbenzoate flockten am Ende der Reaktion teilweise aus. Durch die Aufarbeitung mit Salzsäure, Toluol, Hexan und Wasser wurden aber auch diese komplett zerstört und eine homogene, klare Lösung erhalten. Dowtherm A lieferte nur minimal höhere Ausbeuten als Diphenylether oder Biphenyl allein. Die Verwendung von Dowtherm A als Lösungsmittel vereinfachte aber den Aufarbeitungsschritt enorm und erhöhte die Reproduzierbarkeit.

Nachdem Lösungsmittel und Tolylsäuremenge optimiert waren, wurde untersucht, wie weit die Menge des Katalysators Eisen(II)-sulfat verringert werden konnte. Wie vorher als optimal gefunden, wurde ein Verhältnis von Eisensulfat und Tolylsäure Natriumsalz von 1:2 beibehalten. Die Menge an Eisensulfat wurde stufenweise von 20 mol% auf 2 mol% verringert (Tabelle 27).

Tabelle 27. Verringerung der eingesetzten katalytischen Menge an Eisensulfat.



Eintrag	Eisensulfat (mol%)	Tolylsäure-Na-Salz (mmol)	Tolylsäure (mmol)	Ausb. (%) <sup>a</sup> 4a / 5a
1	20	0.40	0.8	77 / 9
2	18	0.36	0.84	71 / 9
3	16	0.32	0.88	65 / 9
4	14	0.28	0.92	39 / 7
5	12	0.24	0.96	26 / 6
6	10	0.20	1	19 / 6
7	8	0.16	1.04	12 / 5
8	6	0.12	1.08	7 / 3
9	4	0.08	1.12	4 / 2
10	2	0.04	1.16	3 / 2

*Reaktionsbedingungen:* 1 mmol Phenyllessigsäure, *meta*-Tolylsäure Natriumsalz, *meta*-Tolylsäure, 1 mmol Triphenylsilan, 2 ml Dowtherm A,  $250^\circ\text{C}$ , 21 h. a) Korrigierte GC-Ausbeuten mit Tetradecan als internem Standard.

Es zeigte sich, dass für Eisenmengen von 20, 18 und 16 mol% noch gute Ausbeuten erzielt werden konnten (Einträge 1-3). Erst unterhalb einer Eisenmenge von 15 mol% gingen die erhaltenen Ausbeuten stark zurück (Einträge 4-10).

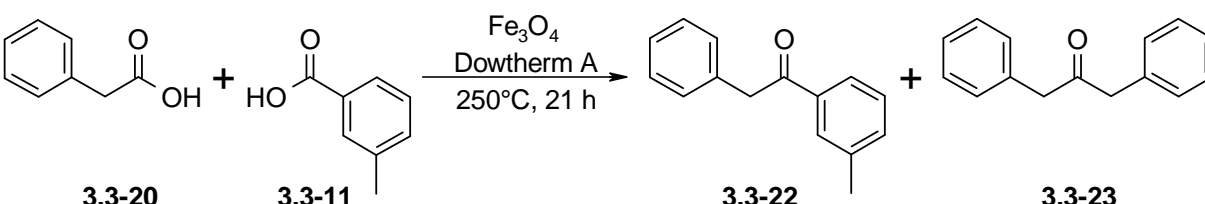
Während der Umsetzung war die Reaktionsmischung hellgelb. Gegen Ende der Reaktionen fiel dann schwarzer Magnetit in fein verteilter Form aus. TEM Untersuchungen zeigten, dass sich jedes Mal Nanopartikel einheitlicher Größenverteilung von 25-50 nm gebildet hatten.

### 3.3.11 Katalytische Magnetitmethode: Magnetitnanopartikel

Als nächstes wurde untersucht, ob alleine mit solchen Magnetitnanopartikel aber ohne Silan auch eine katalytische Reaktion erzielt werden könnte. Bei vorangegangenen Experimenten war bereits Magnetit in stöchiometrischer Menge eingesetzt worden, aber nur relativ grobkörniger und schwerlöslicher Magnetit mit 500 nm Partikelgröße. Es bildete sich während der Reaktion eine schwarze Aufschlämmung, der eingesetzte Magnetit verklumpte, er verblieb nach Ablauf der Reaktion als schwarze Masse in der Reaktionsmischung und ergab nur geringe Ausbeuten im Vergleich zu den in der Salzmetathese eingesetzten, *in situ* erzeugten Eisenbenzoaten.

Die bei der Salzmetathese gefundenen nur ein Zehntel so großen Nanopartikel der Größe 25-50 nm blieben auch nach Ablauf der Reaktion fein verteilt in Lösung und konnten durch Anlegen eines Magnetfeldes isoliert werden. Die Nanopartikel wurden als der aktive Katalysator vermutet. Zur Überprüfung dieser Annahme wurden Magnetitquellen verschiedener Partikelgrößen auf ihre katalytische Aktivität untersucht (Tabelle 28).

Tabelle 28. *Magnetitquellenscreening.*

		
Eintrag	Magnetitquelle	Ausbeute (%) <sup>a</sup>
1	Magnetit 50 nm	72 / 8
2	Magnetit 500 nm	64 / 8
3	Magnetit 5 nm in Toluol	58 / 7
4	Magnetit 5 nm Pulver	49 / 7
5	Magnetit 500 nm + 5% PVP	47 / 7
6	5% PVP, kein Magnetit	4 / 0

*Reaktionsbedingungen:* 1 mmol Phenyllessigsäure, 1.2 mmol *meta*-Tolylsäure, 0.05 mmol Magnetit, 2 ml Dowtherm A, 250°C, 21 h. a) Korrigierte GC-Ausbeuten mit Tetradecan als internem Standard.



Unter den optimierten Bedingungen mit Dowtherm A als Lösungsmittel löste sich das Magnetitpulver bereits nach kurzer Zeit vollständig auf und bildete eine hellgelbe homogene Lösung. Wie erwartet, ergab der Einsatz von Nanopartikeln der Größe 50 nm die höchsten Ausbeuten (Eintrag 1). Größere Nanopartikel von 500 nm mittleren Durchmessers ergaben eine geringere Ausbeute (Eintrag 2). Kleinere Nanopartikel mit 5 nm Durchmesser führen zu reduzierter Ausbeute. (Eintrag 4). Wurden diese als gegen Verklumpen geschützte Suspension in Toluol zugegeben, stieg die Ausbeute zwar leicht an, blieb aber immer noch unter dem Optimum (Eintrag 3).

Bei den kommerziell verfügbaren Nanopartikeln wird Polyvinylpyrrolidon als Beschichtungsmaterial eingesetzt, um ein Verklumpen des Materials zu Verhindern. In Kontrollexperimenten wurde der Einfluss dieses Additivs auf die Reaktion ebenfalls untersucht. Es erwies sich selbst als nicht katalytisch aktiv (Eintrag 6). Setzte man es unbeschichteten Nanopartikeln in einer Menge von 5% als Additiv zu, reduziert es sogar die erhältliche Ausbeute (Eintrag 5). Damit wurde gezeigt, dass Polyvinylpyrrolidon nicht für die gesteigerte Ausbeute verantwortlich gemacht werden konnte.

Nachdem die katalytische Aktivität des Magnetites bewiesen war, wurde der Einfluss verschiedener Additive auf die magnetitkatalysierte Reaktion untersucht (Tabelle 29).

Tabelle 29. Einfluss verschiedener Additive in der katalytischen Magnetitmethode.

c1ccccc1CC(=O)O + CC1=CC=CC=C1C(=O)O
 $\xrightarrow[\text{Additiv, Dowtherm A, 250}^\circ\text{C, 21 h}]{3\% \text{ Fe}_3\text{O}_4}$ 
c1ccccc1CC(=O)C2=CC=C(C)C=C2

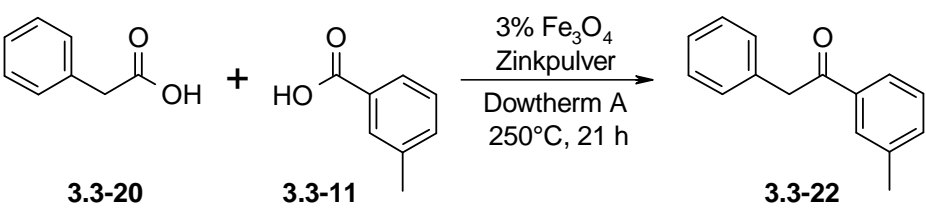
**3.3-20**                      **3.3-11**                      **3.3-22**

Eintrag	Additiv	Ausb. (%) <sup>a</sup>	Eintrag	Additiv	Ausb. (%) <sup>a</sup>
1	Ohne Additiv	38 / 8	19	WO <sub>3</sub>	29 / 6
2	MoO <sub>3</sub>	25 / 5	20	Gd	16 / 3
3	Cr <sub>2</sub> O <sub>3</sub> <sup>b</sup>	27 / 5	21	SmCl <sub>3</sub>	6 / 0
4	Mg	19 / 4	22	CeO <sub>2</sub>	17 / 4
5	MgO	22 / 5	23	La <sub>2</sub> O <sub>3</sub> <sup>b</sup>	13 / 3
6	CuO	27 / 5	24	NaVO <sub>3</sub>	0 / 0
7	Cu <sub>2</sub> O <sup>b</sup>	32 / 6	25	V <sub>2</sub> O <sub>3</sub> <sup>b</sup>	19 / 4
8	TiO <sub>2</sub>	24 / 5	26	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> <sup>b</sup>	22 / 4
9	ZnO	42 / 7	27	Al	24 / 5
10	Zn	58 / 8	28	B <sub>2</sub> O <sub>3</sub> <sup>b</sup>	11 / 3
11	NaBH <sub>4</sub>	10 / 2	29	BaO	10 / 2
12	NaBPh <sub>4</sub>	10 / 2	30	V <sub>2</sub> O <sub>3</sub> <sup>b</sup>	13 / 3
13	CsCO <sub>3</sub> <sup>b</sup>	8 / 0	31	CaO	9 / 2
14	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> <sup>b</sup>	6 / 0	32	SnO <sub>2</sub>	28 / 5
15	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> <sup>b</sup>	6 / 0	33	Sn	20 / 5
16	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> <sup>b</sup>	8 / 0	34	Mg	19 / 4
17	Ag <sub>2</sub> O <sup>b</sup>	30 / 5	35	HfCl <sub>4</sub>	6 / 3
18	NiO	36 / 7	36	ZrO <sub>2</sub>	26 / 5

Reaktionsbedingungen: 1 mmol Carbonsäure, 1.2 mmol *meta*-Tolylsäure, 0.03 mmol Magnetit, 0.03 mmol Additiv, 2 ml Dowtherm A, 250°C, 21 h. a) Korrigierte GC-Ausbeuten mit Tetradecan als internem Standard. b) 0.015 mol% Additiv.

Magnetit in einer Menge von 3% ohne Zusatz von Additiven eingesetzt ergab die höchste Ausbeute von 38% (Eintrag 1). Zinkpulver führte zu einer Steigerung der Ausbeute auf 58% (Eintrag 10). Alle weiteren untersuchten Additive führen zu schlechteren bis maximal gleichwertigen Ausbeuten. Nun sollte genauer untersucht werden, worauf die Steigerung der Ausbeute bei der Verwendung von Zinkpulver beruhte (Tabelle 30).

Tabelle 30. Einfluss von Zink auf die Reaktion.

		
Eintrag	Zinkmenge (mmol)	Ausbeute (%) <sup>a</sup>
1	0.2	38 / 6
2	0.4	45 / 7
3	0.6	51 / 7
4	0.8	54 / 7
5	0.1	61 / 8

*Reaktionsbedingungen:* 1 mmol Phenyllessigsäure, 1.2 mmol *meta*-Tolylsäure, 0.03 mmol Magnetit, 2 ml Dowtherm A, 250°C, 21 h. a) Korrigierte GC-Ausbeuten mit Tetradecan als internem Standard.

Es zeigte sich, dass ein linearer Zusammenhang zwischen zugegebener Menge an metallischem Zinkpulver und Ausbeutesteigerung bestand. Dies lässt sich leicht dadurch erklären, dass in der Reaktionsmischung befindliches Eisen(III) durch Zinkmetall zu Eisen(II) reduziert wird. Die gebildeten Zink(II) Kationen stören die Reaktion zwar durch Bildung von unreaktiven Zinkbenzoaten, aber der positive Effekt durch die Erhöhung der verfügbaren Menge an katalytisch aktivem Eisen(II) überwog letztendlich.

Da es sich gezeigt hatte, dass in von anderen Arbeitsgruppen veröffentlichten Publikationen zu katalytischen Eisenreaktionen in Wirklichkeit in Spuren vorhandene andere Metalle die Umsetzung katalysierten, sollte auch diese Fehlerquelle ausgeschlossen werden.

Dazu wurden Mischungen von je 100 mg Magnetit und je 2 mg der im Nanoeisen vorhandenen Spurenelemente ( bei der AAS-Analyse detektiert) erzeugt und umgesetzt. In der AAS-Analyse wurden folgende Metalle in ppm-Mengen gefunden: Mn, Zn, Cu, Co, Ni, Mg, Cr, Ti, Sn, Ba, Ca, Al, V.

Abbildung 10. AAS-Analyse käuflicher Nanopartikel vom Hersteller.

Certificate of Analysis		
SIGMA-ALDRICH		
Product Name	Iron(II,III) oxide, nanopowder, <50 nm particle size (TEM), ≥98% trace metals basis	
Product Number	637106	
Product Brand	ALDRICH	
CAS Number	1317-61-9	
Molecular Formula	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	
Molecular Weight	231.53	
<b>TEST</b>	<b>SPECIFICATION</b>	<b>LOT MKBB6011 RESULTS</b>
Appearance (Color)		Black
Appearance (Form)		Powder
Titration by Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (% Fe)		68.0 %
Average Particle Size (TEM)		< 50 nm
ICP: Confirms Iron Component		Conforms
Trace Metal Analysis		2021.9 ppm
Aluminum (Al)		230.2 ppm
Antimony (Sb)		25.4 ppm
Barium (Ba)		3.6 ppm
Calcium (Ca)		482.8 ppm
Chromium (Cr)		45.3 ppm
Cobalt (Co)		8.1 ppm
Lead (Pb)		68.0 ppm
Magnesium (Mg)		36.8 ppm
Manganese (Mn)		1025.8 ppm
Nickel (Ni)		1.7 ppm
Sodium (Na)		77.1 ppm
Titanium (Ti)		1.4 ppm
Vanadium (V)		4.2 ppm
Zinc (Zn)		11.4 ppm
Purity		Conforms
	98.0% Purity Based On Trace Metals Analysis	
Specification Date:	JUL 2009	
Date of QC Release:	JUL 2009	
Print Date:	JUL 23 2009	



Barbara Rajzer, Supervisor  
Quality Control  
Milwaukee, Wisconsin USA

Diese Metalle bzw. deren Oxide wurden nun untersucht. Zuerst wurden die Additive in definierter Menge von 2 mg Additiv mit je 100 mg Magnetit vermischt und 3 mol% dieser Mischung auf katalytische Aktivität untersucht (Tabelle 31).

Tabelle 31. Untersuchung vom Magnetit mit Zusatz von Spurenelementen auf katalytische Aktivität.

c1ccccc1CC(=O)O (3.3-20) + c1ccc(cc1)C(=O)O (3.3-11)  $\xrightarrow[250^{\circ}\text{C}, 21\text{ h}]{3\% \text{ Fe}_3\text{O}_4, 2 \text{ Gew.}\% \text{ Additiv Dowtherm A}}$  c1ccccc1CC(=O)c2ccc(C)cc2 (3.3-22)

Eintrag	Additiv	Ausb. (%) <sup>a</sup>	Eintrag	Additiv	Ausb. (%) <sup>a</sup>
1	Ohne Additiv	38 / 8	11	Cr <sub>2</sub> O <sub>3</sub> <sup>b</sup>	26 / 4
2	Mn	25 / 4	12	TiO <sub>2</sub>	33 / 6
3	MnO	30 / 5	13	Sn	30 / 5
4	Co <sub>2</sub> O <sub>3</sub> <sup>b</sup>	32 / 5	14	SnO <sub>2</sub>	31 / 5
5	Zn	25 / 4	15	B <sub>2</sub> O <sub>3</sub> <sup>b</sup>	31 / 5
6	ZnO	25 / 4	16	BaO	28 / 5
7	Ni	25 / 4	17	CaO	21 / 4
8	Cu <sub>2</sub> O <sup>b</sup>	23 / 4	18	Al	31 / 5
9	CuO	30 / 5	19	V <sub>2</sub> O <sub>3</sub> <sup>b</sup>	33 / 6
10	MgO	27 / 5			

Reaktionsbedingungen: 1 mmol Phenyllessigsäure, 1.2 mmol *meta*-Tolylsäure, 0.03 mmol Magnetit, 2 Gewichts % Additiv, 2 ml Dowtherm A, 250°C, 21 h. a) Korrigierte GC-Ausbeuten mit Tetradecan als internem Standard. b) 1 Gew.% Additiv.

Magnetit ohne den Zusatz eines Additivs lieferte die höchste Ausbeute (Eintrag 1). Keines der in einer Menge von 0.0006 mol%, 2 mg auf 100 mg Magnetit eingesetzten Additive steigerte die Ausbeute bezogen auf die Referenzreaktion ohne Additiv (Einträge 2 bis 19).

Nun wurde noch getestet, ob jedes Additiv für sich allein in einer grösseren Menge von 20 mol % katalytisch aktiv war ohne den Einsatz einer Eisenquelle (Tabelle 32).

Tabelle 32. Aktivität der Spurenelemente ohne Magnetitzusatz.

c1ccccc1CC(=O)O + c1ccc(cc1)C(=O)O  $\xrightarrow[250^{\circ}\text{C}, 21\text{ h}]{20\% \text{ Additiv}}$  c1ccccc1CC(=O)c2ccc(C)cc2

**3.3-20**                      **3.3-11**                      **3.3-22**

Eintrag	Additiv	Ausb. (%) <sup>a</sup>	Eintrag	Additiv	Ausb. (%) <sup>a</sup>
1	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> Referenz	79 / 10	10	MgO	7 / 2
2	Mn	24 / 5	11	Cr <sub>2</sub> O <sub>3</sub> <sup>b</sup>	0 / 0
3	MnO	29 / 6	12	TiO <sub>2</sub>	0 / 0
4	Co <sub>2</sub> O <sub>3</sub> <sup>b</sup>	36 / 6	13	SnO <sub>2</sub>	0 / 0
5	Zn	6 / 0	14	BaO	0 / 0
6	ZnO	6 / 0	15	CaO	0 / 0
7	Ni	0 / 0	16	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> <sup>b</sup>	0 / 0
8	Cu <sub>2</sub> O <sup>b</sup>	0 / 0	17	V <sub>2</sub> O <sub>3</sub> <sup>b</sup>	7 / 3
9	CuO	0 / 0			

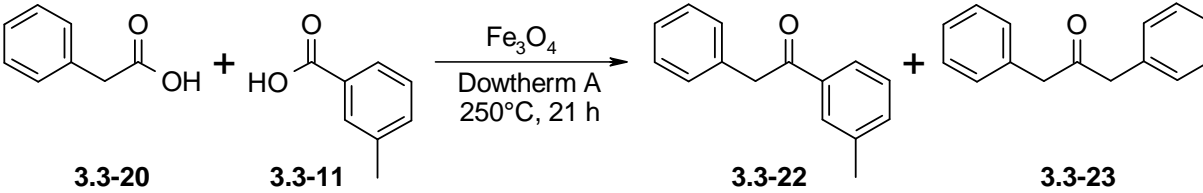
Reaktionsbedingungen: 1 mmol Phenyllessigsäure, 1.2 mmol *meta*-Tolylsäure, 20 mol% Additiv, 2 ml Dowtherm A, 250°C, 21 h. a) Korrigierte GC-Ausbeuten mit Tetradecan als internem Standard. b) 10 mol% Additiv.

Magnetit in einer Menge von 20 mol% zeigte die höchste Ausbeute von 79% (Eintrag 1). Keines der untersuchten Spurenelemente zeigte eine höhere katalytische Aktivität als Magnetit (Einträge 2 bis 18).

Der Einfluss der Lösungsmittelmenge wurde in einer Versuchsreihe im 2 ml Maßstab untersucht. Es schien erstrebenswert, diese weiter zu verringern, auch mit Blick auf die Übertragung der Reaktion in einen größeren Maßstab. So wurden Ansätze mit schrittweise reduzierter Lösungsmittelmenge geplant. Um eine Verfälschung der Ergebnisse durch unterschiedliche Volumina in den Reaktionsgefäßen zu vermeiden wurden alle Ansätze auf ein Gesamtvolumen aller beteiligten Reaktanden von 2,3 ml normiert. Dazu wurde das Volumen aller an der Reaktion beteiligten teilnehmenden Stoffe im 1 mmol Maßstab zusammengerechnet. Es ergaben sich 2.3 ml Gesamtvolumen für eine 1 millimolare Reaktion.

Nun wurden jeweils die Volumina der schrittweise lösungsmittelreduzierten Ansätze berechnet. Diese waren aufgrund der in 0.2 ml Schritten verringerten Dowtherm A Menge kleiner als die der Referenzreaktion. Durch Multiplikation der Stoffmengen aller Reaktanden jedes einzelnen Reaktionsansatzes mit einem Faktor größer 1 wurden dann jeweils die Gesamtvolumina der Reaktionen auf 2.3 Milliliter eingestellt ohne die Verhältnisse der Reaktanden von 1 : 1.2 : 0.05 zueinander zu verändern. Diese wurden in jeder Reaktion unverändert beibehalten (Tabelle 33).

Tabelle 33. Verringerung der Lösungsmittelmenge bei gleichbleibendem Gesamtvolumen im Reaktionsgefäß.

			
Eintrag	Relative Lösungs- mittelmenge (ml)	Ausbeute 3a / 4a (%) <sup>a</sup>	
1	3	66 / 8	
2	2	80 / 9	
3	1.8	68 / 9	
4	1.6	70 / 9	
5	1.4	64 / 8	
6	1.2	55 / 7	
7	1.0	36 / 8	
8	0.8	31 / 7	
9	0.6	23 / 6	
10	0.4	18 / 6	
11	0.2	18 / 5	

Reaktionsbedingungen: 1 mmol Phenyllessigsäure, 1.2 mmol *meta*-Tolylsäure, 0.05 mmol Magnetit, Dowtherm A, 250°C, 21 h. a) Korrigierte GC-Ausbeuten mit Tetradecan als internem Standard.

Es zeigte sich, dass Lösungsmittelmengen kleiner als 2 ml Dowtherm A pro 1 mmol des Startmaterials Phenyllessigsäure zu einer verminderten Ausbeute führten (Eintrag 2). Somit wurde von einer Verringerung der Lösungsmittelmenge unter zwei Milliliter pro Millimol aliphatischer Carbonsäure abgesehen. Eine Erhöhung der Lösungsmittelmenge auf 3 ml pro 1 mmol aliphatischer Carbonsäure verminderte ebenfalls die erhaltene Ausbeute und war auch aus Gründen der Abfallminimierung nicht sinnvoll.

Nach diesen Voruntersuchungen wurde die Magnetitmethode, wie in der nachfolgenden Publikation ausgeführt, weiter optimiert und hinsichtlich ihrer Anwendungsbreite getestet. Alle experimentellen Arbeiten im Rahmen dieser Veröffentlichung wurden in Kooperation mit Dipl.-Chem. Patrizia Mamone durchgeführt.

“Reproduced with permission from: Oppel, C.; Mamone, P.; Gooßen L.J. Adv. Synth. Catal. **2011**, 353, 57-63: Catalytic Decarboxylative Cross-Ketonization of Aryl- and Alkyl-carboxylic Acids using Magnetite Nanoparticles. Copyright 2011 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co KGaA, Weinheim.”



# Catalytic Decarboxylative Cross-Ketonisation of Aryl- and Alkyl-carboxylic Acids using Magnetite Nanoparticles

Lukas J. Gooßen,<sup>a,\*</sup> Patrizia Mamone,<sup>a</sup> and Christoph Oppel<sup>a</sup>

<sup>a</sup> FB Chemie – Organische Chemie, TU Kaiserslautern, Erwin-Schrödinger-Str. Geb. 54, 67663 Kaiserslautern, Germany  
Fax: (+49)-631-205-3921; e-mail: goossen@chemie.uni-kl.de

Received: June 1, 2010; Published online: December 15, 2010



Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/adsc.201000429>.

**Abstract:** In the presence of catalytic amounts of magnetite nanopowder, mixtures of aromatic and aliphatic carboxylic acids are converted selectively into the corresponding aryl alkyl ketones. As by-products, only carbon dioxide and water are released. This catalytic cross-ketonisation allows the regioselective acylation of aromatic systems and, thus, represents a sustainable alternative to Friedel–Crafts acylations.

**Keywords:** aryl alkyl ketones; catalysis; cross-ketonisation; decarboxylation; iron

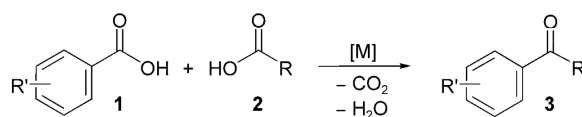
Aryl alkyl ketones are among the most important synthons in the industrial manufacture of commodities,<sup>[1]</sup> fine chemicals, and pharmaceuticals.<sup>[2]</sup> Simple derivatives, at early stages of the chemical value creation chain, are synthesised almost exclusively *via* Friedel–Crafts acylation of arenes, because the low cost of this reaction is unrivalled to date.<sup>[3]</sup> However, two main issues are associated with this approach. Its low regioselectivity leads to the co-manufacture of large amounts of isomeric by-products, and the use of acyl chlorides as starting materials activated with superstoichiometric amounts of salt mediators (e.g., AlCl<sub>3</sub>) is responsible for the formation of enormous quantities of salt waste.

Regioselective and less waste-intensive acylations, e.g., cross-couplings<sup>[4]</sup> of sensitive arylmetal reagents with either preformed<sup>[5]</sup> or *in situ*-generated<sup>[6]</sup> carboxylic acid derivatives are widely used to access higher-value synthetic intermediates. However, their high cost precludes their application in the manufacture of base chemicals. This is also the case for alternative approaches, such as Heck-type reactions,<sup>[7]</sup> or the Pd-catalysed decarboxylative cross-coupling of  $\alpha$ -oxocarboxylate salts with aryl halides.<sup>[8]</sup> Thus, a clear need

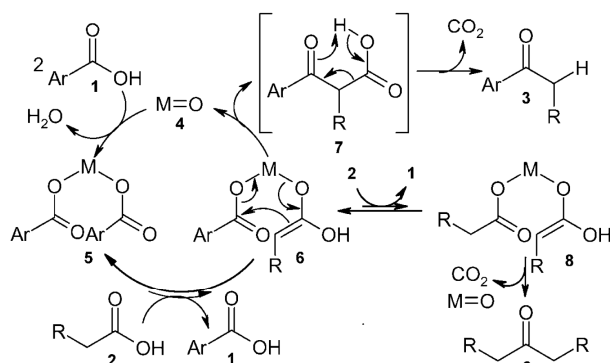
remained for a broadly applicable, regioselective and waste-minimised aryl alkyl ketone synthesis starting from simple, inexpensive, and widely available chemicals.

As a solution to this long-standing problem, we envisioned a catalytic process in which an aromatic and an aliphatic carboxylic acid are cross-coupled under release of CO<sub>2</sub> and water, to selectively give the aryl alkyl ketone (Scheme 1). In such a decarboxylative cross-ketonisation, the carboxylate groups would predefine the position of bond formation, potentially allowing a selective synthesis of any desired regioisomer. If mediated by catalytic amounts of an inexpensive metal with high selectivity for hetero- over homo-coupling, the overall process would be advantageous both from economical and ecological standpoints.

The decarboxylative homoketonisation of aliphatic carboxylic acids is an established strategy for the preparation of symmetrical dialkyl ketones or cyclic alkanones.<sup>[9]</sup> State-of-the-art protocols involve gas-phase transformations at temperatures above 350 °C at solid catalysts, for example, CaO, ZnO, MgO,<sup>[10]</sup> TiO<sub>2</sub>,<sup>[11]</sup> ZrO<sub>2</sub>,<sup>[12]</sup> MnO,<sup>[13]</sup> Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>,<sup>[14]</sup> or rare earth metal oxides<sup>[15]</sup> on SiO<sub>2</sub>-, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-, or pumice-based supports. However, if equimolar mixtures of aromatic and aliphatic carboxylic acids are subjected to the above catalysts, dialkyl and aryl alkyl ketones are obtained at best in a 1:1 ratio, using elaborate reaction technology such as gas-phase reactions above 400 °C,<sup>[16]</sup> or continuous-flow reactors.<sup>[17]</sup> Even when a metallic mediator is employed in overstoichiometric amounts and, thus, the ecological advantage of this synthetic strategy is



**Scheme 1.** Decarboxylative cross-ketonisation of carboxylic acids.



**Scheme 2.** Postulated mechanism for the cross-ketonisation.

sacrificed, aryl alkyl ketones are obtained only in unsatisfactory yields.<sup>[18]</sup>

To guide our search for a selective catalyst that would efficiently mediate the desired decarboxylative cross-ketonisation of aromatic and aliphatic carboxylic acids, we used a modified literature mechanism for homoketonisations as the working hypothesis (Scheme 2).<sup>[19]</sup> A metal oxide **4** should initially react with a mixture of aromatic **1** and aliphatic carboxylic acid **2**. Due to the higher acidity of **1**, the carboxylate **5** derived from the aromatic carboxylic acid should form preferentially. This carboxylate is not enolisable because it possesses no  $\alpha$ -protons. Therefore, the catalytic cycle should proceed only with the mixed carboxylate **6** or the dialkyl carboxylate **8** present in equilibrium. The aromatic acyl residue in **6** can then shift to the  $\beta$ -position of the aliphatic carboxylate, forming a  $\beta$ -keto acid **7**. This species should decarboxylate *via* a retro-oxo-ene reaction with formation of the aryl ketone **3**. The potential dialkyl ketone side product **9** may form analogously from the dialkyl carboxylate **8**.

Based on this mechanism, we reasoned that the best strategy to achieve a selective synthesis of aryl alkyl ketones would be to identify a metal oxide that binds with strong preference to the more acidic, aromatic carboxylic acid **1** even at high reaction temperatures. As a result, the equilibrium between species **5**, **6** and **6**, **8** (see Scheme 2) would be shifted as far as possible away from **8**. We began our investigations by heating 2:1 mixtures of 3-toluic acid (**1a**) and phenylacetic acid (**2a**) in the presence of stoichiometric amounts of numerous metals and metal oxides at 340 °C. As can be seen by the examples in Table 1, several metals mediated the formation of the desired cross-ketonisation product **3aa** along with the symmetrical dialkyl ketone **9aa**. 3,3'-Dimethylbenzophenone was never detected even in traces. With Zr, Mn, and Co mediators, encouraging selectivities for the cross-ketonisation product **3aa** were observed, albeit at low conversions (entries 3–6). Solely iron displayed

both a high activity and a strong selectivity for the cross-ketonisation product **3aa** (full conversion, 23:1 selectivity, see entry 7).

At a much reduced reaction temperature of 250 °C, only iron continued to mediate the reaction, although only in moderate yields (entry 8).<sup>[18]</sup> The iron powder dissolved with formation of iron(II) carboxylates and liberation of hydrogen gas, resulting in a barely stirrable suspension. In order to improve the mixing of the reagents, various high-boiling solvents were investigated (entries 9–12). The addition of Dowtherm A (a eutectic mixture of diphenyl ether and biphenyl) proved to be particularly beneficial, leading to full conversion of **2a** (entry 12). Under these conditions, the iron(II) carboxylates can also be generated from basic iron(II) precursors and the arenecarboxylic acids, or from sodium carboxylates and iron salts (entries 13–15). With iron(III) precursors, lower yields were obtained (entry 16).

For example, the cross-ketonisation product **3aa** is obtained in high yields starting from iron(II) sulfate heptahydrate, two equivalents of sodium 3-methylbenzoate (**10**) and phenylacetic acid (**2a**) in Dowtherm A (entry 13). For this experiment, high purity iron sulfate (>99.999%) was used to make sure that it is indeed the iron, rather than trace quantities of another metal, that mediates this process. Control experiments with <sup>13</sup>C-labelled benzoic acid (**1b**) confirmed that the carbonyl group in the product **3ba** is derived from the aromatic carboxylic acid **1**, whereas the CO<sub>2</sub> released originates from the aliphatic carboxylic acid **2** (see Scheme 2).

The decisive next step was to make the transformation catalytic in iron. However, whenever starting from only catalytic quantities of iron benzoates, little more than a single turnover was achieved. No matter which iron salt was used as precursor, strongly varying, usually low yields were obtained (entries 17–19). The reaction solution darkened, and in some cases, a black precipitate formed. We reasoned that immediately formed iron(II) oxide disproportionates with formation of catalytically less active iron(III) oxide modifications (entry 20).

The breakthrough was finally achieved by employing a finely divided, mixed Fe(II)/Fe(III) oxide as the iron source. When heating a mixture of the carboxylic acids with a catalytic amount [15 mol%  $\hat{=}$  5 mol% Fe(II)] of commercially available PVP-stabilised magnetite nanopowder [average 25–40 nm, see Figure 1, (a)], a clear yellow solution with tiny suspended particles quickly formed, and full conversion of the aliphatic carboxylic acid was achieved within 21 h (entry 21).<sup>[20]</sup> With this catalyst, the desired aryl alkyl ketone was isolated in almost 80% yield and 9:1 selectivity in favour of the cross-ketonisation product over the dialkyl ketone. We assume that the reaction takes place either at iron(II) centres of solvated nano-

**Table 1.** Development of the catalyst system.<sup>[a]</sup>

Entry	Catalyst	mol%	<i>T</i> [°C]	<i>t</i> [h]	Solvent	Yield [%] <b>3aa</b>	<b>9aa</b>
1	–	100	340	1	–	2	4
2	MgO	100	340	1	–	19	6
3	ZrO <sub>2</sub>	100	340	1	–	63	8
4	Co	100	340	1	–	44	7
5	Mn	100	340	1	–	76	9
6	MnO <sub>2</sub>	100	340	1	–	28	2
7	Fe	100	340	1	–	92	4
8	Fe	100	250	16	–	37	2
9	Fe	100	250	16	NMP	12	5
10	Fe	100	250	16	sulfolane	68	4
11	Fe	100	250	16	tetraglyme	77	5
12	Fe	100	250	16	Dowtherm A	90	5
13 <sup>[b]</sup>	FeSO <sub>4</sub>	100	250	21	Dowtherm A	84	5
14	FeCp <sub>2</sub>	100	250	21	Dowtherm A	70	6
15	1/3 Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> <sup>[c]</sup>	100	250	21	Dowtherm A	69	5
16 <sup>[d]</sup>	FeCl <sub>3</sub>	100	250	21	Dowtherm A	66	4
17 <sup>[e]</sup>	FeSO <sub>4</sub>	15	250	21	Dowtherm A	14	2
18 <sup>[e]</sup>	FeCl <sub>2</sub>	15	250	21	Dowtherm A	30	6
19 <sup>[f]</sup>	FeCl <sub>3</sub>	15	250	21	Dowtherm A	20	4
20 <sup>[g]</sup>	1/2 Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	15	250	21	Dowtherm A	4	1
21 <sup>[g]</sup>	1/3 Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> <sup>[h]</sup>	15	250	21	Dowtherm A	80	9
22 <sup>[g]</sup>	1/3 Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> <sup>[c]</sup>	15	250	21	Dowtherm A	64	8
23 <sup>[g]</sup>	1/3 Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> <sup>[i]</sup>	15	250	21	Dowtherm A	57	7

<sup>[a]</sup> Conditions: 2.00 mmol **1a**, 1.00 mmol **2a**, 2 mL solvent. Yields were determined by GC using *n*-undecane as standard.

<sup>[b]</sup> 2.00 mmol sodium 3-methylbenzoate (**10**), 1.00 mmol **2a**.

<sup>[c]</sup> < 500 nm.

<sup>[d]</sup> 3.00 mmol **10**, 1.00 mmol **2a**.

<sup>[e]</sup> 0.30 mmol **10**, 0.90 mmol **1a**, 1.00 mmol **2a**.

<sup>[f]</sup> 0.45 mmol **10**, 0.75 mmol **1a**, 1.00 mmol **2a**.

<sup>[g]</sup> 1.20 mmol **1a**, 1.00 mmol **2a**.

<sup>[h]</sup> < 50 nm.

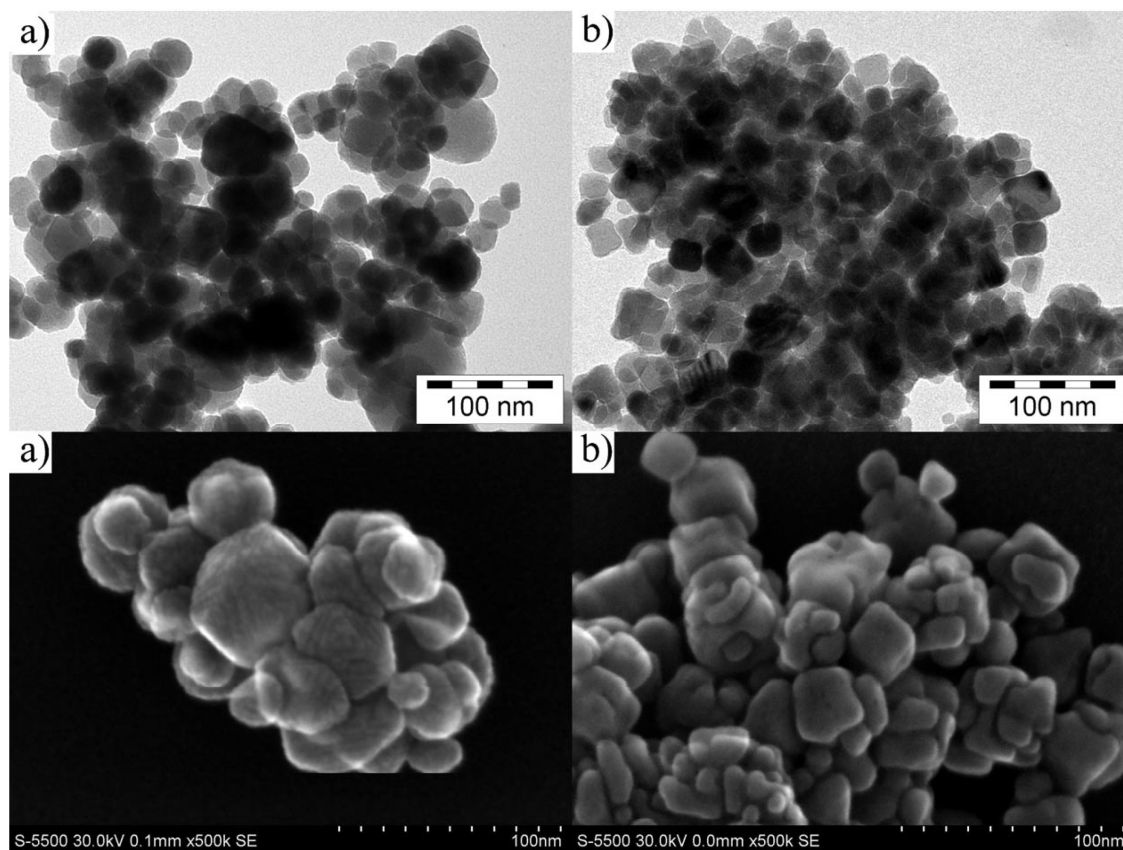
<sup>[i]</sup> < 10 nm.

particles or *via* homogeneous iron(II) carboxylates, and that the role of the remaining nanoscale magnetite particles is to act as seeds for the reversible deposition of intermediate iron(II) oxides, suppressing their disproportionation and agglomeration. A large fraction of the magnetite particles could be recovered after the reaction by fixing them at the bottom of the reaction flask with a strong magnet, while decanting the reaction mixture. After rinsing with ethyl acetate and drying under vacuum, the particles were reused and displayed similar catalytic activity.

Magnetite powders with larger particle sizes (<500 nm) remained undissolved to a greater extent, and only incomplete turnovers were achieved. The use of even finer particles (<10 nm) also led to reduced yields (entries 22 and 23). Analysis by transmission electron microscopy (TEM) and scanning elec-

tron microscopy (SEM) revealed that magnetite nanoparticles were present in the reaction mixtures even at a late stage of the reaction (16 h). At this point, they displayed a size of 17–28 nm and a rather narrow size distribution [see Figure 1, (b)].<sup>[21]</sup> This might explain why the best results were achieved when starting from a magnetite nanopowder with a similar particle size. In order to fully exclude that the reaction is catalysed by other metals present as contaminants in the iron, we tested all trace metals detected by AAS in the magnetite samples. None of them displayed comparable catalytic activity alone, even at levels of 20 mol%, and when 2 mol% were added to the magnetite, they did not substantially affect its catalytic activity (Tables S1 and S2 in the Supporting Information).





**Figure 1.** TEM (top) and SEM (bottom) images of the magnetite particles (a) before and (b) after the reaction.

After having identified an effective protocol for the decarboxylative cross-ketonisation, we investigated its scope by combining various aromatic carboxylic acids with phenylacetic acid in the presence of magnetite nanopowder [15 mol%  $\hat{=}$  5 mol% Fe(II)]. The focus was set on the synthesis of regioisomers that are inaccessible *via* Friedel–Crafts acylation.

As can be seen from Table 2, both electron-rich and electron-poor aromatic and heteroaromatic carboxylic acids react in high yields, and many functional groups including halogens, phenols, ethers, tertiary amines, and trifluoromethyl groups are tolerated. The scope with regard to the aliphatic carboxylic acids was also evaluated. As some of them displayed a slightly lower reactivity than phenylacetic acid, we increased the iron loading to 20 mol% [ $\hat{=}$  7 mol% Fe(II)] and the reaction temperature to 270–280 °C.

Under these conditions, many linear aliphatic acids were successfully coupled with 3-toluic acid (**1a**), including fatty acids (Table 3). Slightly higher reaction times were required for the coupling of  $\alpha$ -branched carboxylic acids. The successful coupling of 50 mmol phenylacetic acid (**2a**) and 3-toluic acid (**1a**) yielding **3aa** in a 10:1 mixture with 1,3-diphenylacetone (**9aa**)

in 80% yield demonstrates that decarboxylative cross-ketonisation can easily be performed also on multi-gram scales, with isolation of the product by filtration over silica gel or distillation.

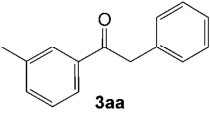
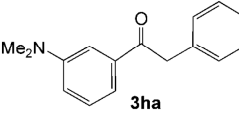
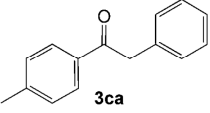
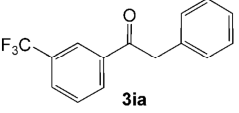
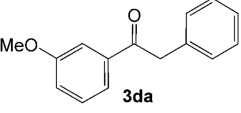
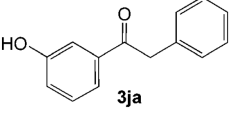
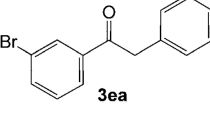
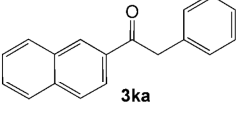
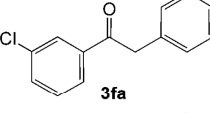
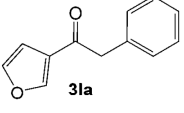
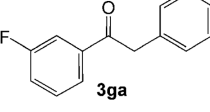
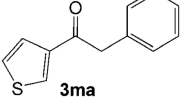
In conclusion, an effective catalyst for the decarboxylative cross-ketonisation was identified that allows the regioselective, salt-free, and waste-minimised synthesis of aryl alkyl ketones directly from widely available carboxylic acids. This synthetic strategy is an advantageous alternative to Friedel–Crafts acylations both from ecological and economical standpoints, as the substrates are available in a sustainable way from renewable sources or *via* air oxidation from alcohols or alkylarenes, a non-toxic and inexpensive catalyst is used, and only CO<sub>2</sub> and water are released in the process.

## Experimental Section

### Synthesis of 2-Phenyl-1-(3-tolyl)-ethanone (**3aa**)

An oven-dried Schlenk flask was charged with magnetite nanopowder (<50 nm, 590 mg, 98% purity, 2.50 mmol), 3-

**Table 2.** Scope with regard to the aromatic carboxylic acid substrate.<sup>[a]</sup>

$  \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Ar}-\text{C}-\text{OH} \\ \text{1a, c - m} \end{array} + \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{HO}-\text{C}-\text{CH}_2\text{Ph} \\ \text{2a} \end{array} \xrightarrow[\text{Dowtherm A, 250 }^\circ\text{C, 21 h}]{\text{nano-Fe}_3\text{O}_4} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Ar}-\text{C}-\text{CH}_2\text{Ph} \\ \text{3aa, ca - ma} \end{array} + \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}  $			
Product	Yield [%]	Product	Yield [%]
	80		43
	65		83
	69		27
	69		80
	83		32
	78		64 <sup>[b]</sup>

<sup>[a]</sup> Conditions: 1.20 mmol **1**, 1.00 mmol **2a**, 0.05 mmol Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 21 h, 250 °C, 2 mL Dowtherm A, isolated yields.<sup>[b]</sup> 0.07 mmol Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>.**Table 3.** Scope with regard to the aliphatic carboxylic acid substrate.<sup>[a]</sup>

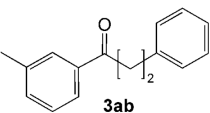
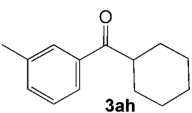
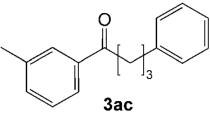
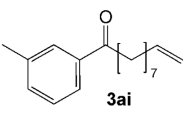
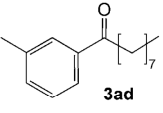
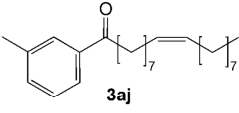
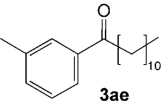
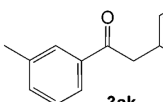
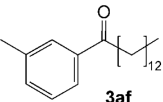
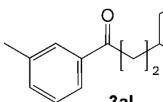
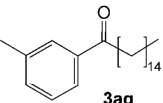
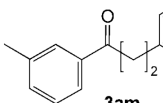
$  \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ m\text{-Tol}-\text{C}-\text{OH} \\ \text{1a} \end{array} + \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{HO}-\text{C}-\text{CH}(\text{R}^1)(\text{R}^2) \\ \text{2b - m} \end{array} \xrightarrow[\text{Dowtherm A, 270 - 280 }^\circ\text{C, 21 h}]{\text{nano-Fe}_3\text{O}_4} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ m\text{-Tol}-\text{C}-\text{CH}(\text{R}^1)(\text{R}^2) \\ \text{3ab - am} \end{array} + \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}  $			
Product	Yield [%]	Product	Yield [%]
	78		53 <sup>[b]</sup>
	80		51 <sup>[c]</sup>
	86		70

Table 3. (Continued)

Product	Yield [%]	Product	Yield [%]
	85		76 <sup>[d]</sup>
	76		59
	74		41

<sup>[a]</sup> Conditions: 1.20 mmol **1a**, 1.00 mmol **2**, 0.07 mmol Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 280 °C, 21 h, 2 mL Dowtherm A, isolated yields.

<sup>[b]</sup> 72 h.

<sup>[c]</sup> Mixture of isomers.

<sup>[d]</sup> 270 °C.

toluic acid (**1a**) (8.17 g, 60.0 mmol), phenylacetic acid (**2a**) (6.88 g, 99% purity, 50.0 mmol), and degassed Dowtherm A (100 mL). The apparatus was evacuated and flushed with nitrogen three times. The reaction mixture was heated to reflux (250 °C) overnight in a metal bath, while continuously removing CO<sub>2</sub> and water in a slow stream of nitrogen. The mixture was then distilled trap-to-trap (60–110 °C, 10<sup>−3</sup> mbar) to give a clear, yellow distillate and dark brown residue. Compound **3aa** was separated from Dowtherm A by fractional distillation over a Vigreux column (Dowtherm: 55–60 °C, 10<sup>−3</sup> mbar) and obtained as a pale yellow oil that solidified to an off-white solid upon cooling (100–105 °C, 10<sup>−3</sup> mbar); yield: 8.43 g (80%), as a 10:1 mixture with 1,3-diphenylacetone (**9aa**). For spectroscopic characterisation, the product was further purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, ethyl acetate/hexane gradient). The spectroscopic data matched those reported in the literature for 2-phenyl-1-(3-tolyl)-ethanone (**3aa**) (CAS 95606-81-8).

## Acknowledgements

We gratefully acknowledge Dr. C. Lehmann, H.-J. Bongard and A. Dreier (MPI for Coal Research, Muelheim) for characterising the nanoparticles by SEM and TEM. We thank NanoKat, Novartis (Young Investigator Award for L.J.G.) and the Landesgraduiertenförderung Rheinland-Pfalz (fellowship for P.M.) for financial support.

## References

- [1] F. A. Tomás-Barberán, M. N. Clifford, *J. Sci. Food Agric.* **2000**, *80*, 1073–1080.
- [2] a) K. Sukumaran, R. Kuttan, *J. Ethnopharmacol.* **1991**, *34*, 93–96; b) J. Orjala, A. D. Wright, H. Behrends, G. Folkers, O. Sticher, *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 18–26; c) K. Ichikawa, M. Kitaoka, M. Taki, S. Takaishi, Y. Iijima, M. Boriboon, T. Akiyama, *Planta Med.* **1997**, *63*, 540–543.
- [3] a) N. O. Calloway, *Chem. Rev.* **1935**, *17*, 327–392; b) C. W. Schellhammer, in: *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*, Vol. VII/2a (Ed.: E. Müller), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1973**, pp 15–379.
- [4] a) E. Negishi, F. Liu, in: *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, (Eds.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, pp 18–19; b) P. Knochel, M. C. P. Yeh, S. C. Berk, J. Talbert, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2390–2392.
- [5] a) S. Nahm, S. W. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815–3818; b) F. Sato, M. Inoue, K. Oguro, M. Sato, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 4303–4306; c) D. Wang, Z. Zhang, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4645–4648; d) J. I. Lee, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, *28*, 863–866.
- [6] a) L. J. Gooßen, K. Ghosh, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3566–3568; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3458–3460; b) L. J. Gooßen, K. Ghosh, *Chem. Commun.* **2001**, *20*, 2084–2085; c) L. J. Gooßen, L. Winkel, A. Döhring, K. Ghosh, J. Paetzold, *Synlett* **2002**, *8*, 1237–1240.
- [7] T. Jeffrey, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2121–2124.
- [8] L. J. Gooßen, F. Rudolphi, C. Oppel, N. Rodríguez, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3085–3088; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3043–3045.
- [9] a) M. Renz, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *6*, 979–988; b) M. Renz, A. Corma, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *9*, 2036–2039.
- [10] S. Sugiyama, K. Sato, S. Yamasaki, K. Kawashiro, H. Hayashi, *Catal. Lett.* **1992**, *14*, 127–133.
- [11] R. Pestman, R. M. Koster, A. van Duijne, J. A. Z. Pieterse, V. Ponc, *J. Catal.* **1997**, *168*, 265–272.
- [12] W. A. Beavers, U.S. Patent 20070100166, **2007**.
- [13] a) D. M. Cowan, G. H. Jeffery, A. I. Vogel, *J. Chem. Soc.* **1940**, 171–176; b) G. P. Hussmann, U.S. Patent

- 4,754,074, **1988**; c) E. Müller-Erlwein, B. Rosenberger, *Chem. Ing. Tech.* **1990**, 62, 512–513.
- [14] a) J. Cressely, D. Farkhiani, A. Deluzarche, A. Kienemann, *Mater. Chem. Phys.* **1984**, 11, 413–431; b) J. C. Kuriacose, S. S. Jewur, *J. Catal.* **1977**, 50, 330–341; c) V. Lorenzelli, G. Busca, N. Sheppard, *J. Catal.* **1980**, 66, 28–35; d) E. Müller-Erlwein, *Chem. Ing. Tech.* **1990**, 62, 416–417.
- [15] F. Wattimena, European Patent EP 85996, **1983**.
- [16] a) C. Schommer, K. Ebel, T. Dockner, M. Irgang, W. Hoelderich, H. Rust, European Patent EP 352674, **1990**; b) H. Froehlich, M. Schneider, W. Himmele, M. Strohmeyer, G. Sandrock, K. Baer, German Patent DE 2758113, **1989**.
- [17] a) U. de Melle, British Patent GB 615543, **1949**; b) H. H. Thigpen, J. C. Trebellas, U.S. Patent 3,660,491, **1972**. In this context,  $\text{Co}(\text{OAc})_2$  has been claimed to react already at 90°C. In our hands, it was thermally stable to >200°C.
- [18] C. Granito, H. P. Schultz, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 879–881.
- [19] a) O. Neunhoeffer, P. Paschke, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1939**, 72 B, 919–929; b) R. Davis, H. P. Schultz, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 854–857; c) S. Rajadurai, *Catal. Rev. Sci. Eng.* **1994**, 36, 385–403.
- [20] For analytical data including additional experiments and TEM and SEM images, see the Supporting Information.
- [21] A known way to synthesise magnetite nanoparticles is to heat mixtures of iron(II) and iron(III) salts with sodium carboxylates: T. Taniguchi, K. Nakagawa, T. Watanabe, N. Matsushita, M. Yoshimura, *J. Phys. Chem. A* **2009**, 113, 839–843.

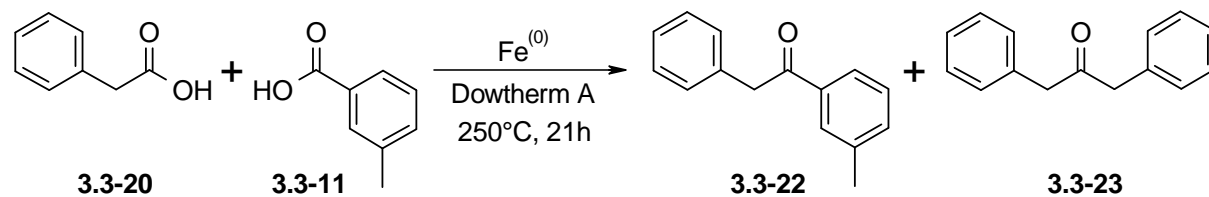
### 3.3.12 Katalytische Eisen-Null-Methode

Da nun die Bildung der katalytisch aktiven Nanopartikel im Größenbereich von 50 nm und deren katalytische Aktivität nachgewiesen worden war, wurde nun versucht, diese *in situ* aus Eisenpulver zu erzeugen und zur Synthese von Ketonen einzusetzen. Eisenpulver erwies sich unter den optimierten Reaktionsbedingungen mit Dowtherm A als Lösungsmittel auch in katalytischen Mengen als aktiv. Es wurden ähnlich gute Ergebnisse wie mit Magnetit erzielt, ebenfalls bildeten sich die schon beobachteten Magnetit-Nanopartikel mit definierter Größenverteilung.

Die Verwendung von Eisenpulver als Katalysatormaterial ist kostengünstiger als die Verwendung von Magnetitnanopartikeln. Eisenpulver ist aber nur für Carbonsäuren mit reduktionsunempfindlichen funktionellen Gruppen geeignet, die nicht durch den entstehenden Wasserstoff unter den gegebenen Reaktionsbedingungen zerstört werden. Somit wurde nun der Einsatz katalytischer Mengen von Eisenpulver in der optimierten Kreuzketonisierungsreaktion untersucht (Tabelle 34).



Tabelle 34. Eisenmengenscreening.



Eintrag	Eisenmenge (mol%)	Ausbeute 3a / 4a (%) <sup>a</sup>
1	100	88 / 10
2	80	86 / 10
3	60	86 / 10
4	50	86 / 10
5	40	86 / 10
6	30	83 / 10
7	20	85 / 10
8	15	83 / 10
9	10	28 / 5
10	5	18 / 4
11	2.5	8 / 0

Reaktionsbedingungen: 1 mmol Phenyllessigsäure, 1.2 mmol *meta*-Tolylsäure, Eisenpulver, 2 ml Dowtherm A,  $250^\circ\text{C}$ , 21 h. a) Korrigierte GC-Ausbeuten mit Tetradecan als internem Standard.

Die Tabelle zeigt, dass unterhalb einer Menge von 15 mol% Eisen ein starker Einbruch der Ausbeuten zu beobachten ist. (Einträge 9 bis 11). Eine Menge von 15 mol% Eisen ist somit die minimale Eisenmenge, die noch einen durchgehend katalytischen Ablauf der Reaktion gewährleisten kann. Höhere Eisenmengen als 15 mol% führen zu keiner weiteren Ausbeutesteigerung (Einträge 1 bis 7). Die erhaltenen Ergebnisse stimmen mit den mit Magnetitnanopartikeln erhaltenen Ergebnissen überein. Untersuchungen zeigten, dass im Verlauf der Reaktion Magnetitpartikel mit ganz ähnlicher Größenverteilung entstehen, wie in Vergleichsexperimenten ausgehend von Magnetit.

### 3.3.13 Großansätze

Nun sollte die Arylalkylketonsynthese auf ihre Eignung für größere Ansatzmengen hin überprüft werden. Es wurde mit katalytischen Magnetit- bzw. Eisenpulvermengen gearbeitet, unter Verwendung von Oktansäure und Phenylelessigsäure als aliphatischen Startmaterialien und *meta*-Tolylsäure als aromatischem Startmaterial.

Zunächst erwies sich die hohe Temperatur von 280°C als problematisch. An den Schliffverbindungen der Glasgeräte wurde selbst hochsiedendes schweres Schlicffett ausgewaschen und es traten im Verlauf der Reaktion Undichtigkeiten auf. Durch Verwendung einer Teflondichtmanschette konnte dieses jedoch behoben werden. Ebenfalls musste die Apparatur aufwendig isoliert werden, um die geforderte Temperatur mit gegebener Heizleistung aufrecht erhalten zu können. Das Teflonmaterial der Magnetrührstäbchen neigte zu Verformungen und zum Fließen bei der Temperatur von 280°C, was zum Ausfall der Rührung führen konnte.

Bei der Verwendung von Eisenpulver als Katalysator trat durch Wasserstoffbildung nach Beginn der Reaktion eine starke Schaumbildung auf. Dies führte zu einem Aufsteigen des Reaktionsgemisches in den Kühler. Die starke Schaumbildung ließ erst nach einer Stunde wieder nach.

Die Aufarbeitung erfolgte durch zweifache Destillation. Zuerst wurde mit einer kurzen Destillationsbrücke unter Ölpumpenvakuum alles organische Material vom verbliebenen Magnetit und schwersiedenden Nebenprodukten abgetrennt. In einem zweiten Schritt wurde in einer Mikrodestille das Lösungsmittel Dowtherm A und das Nebenprodukt Diphenylaceton destillativ vom gewünschten Keton abgetrennt. Das eingesetzte Lösungsmittel Dowtherm A konnte somit zurückgewonnen werden.

Die Reaktion zeigte sich auch in großem Maßstab ausgesprochen empfindlich gegenüber einer Reduzierung der Menge des Lösungsmittels unter ein Verhältnis von 2:1 bezüglich des eingesetzten aliphatischen Startmaterials.

### 3.3.14 Zusammenfassung der Ergebnisse

Es wurde eine katalytische decarboxylierende Kreuzketonisierung entwickelt. Diese erlaubt eine abfallarme, salzfreie, regioselektive und nebenproduktarme Synthese von Arylalkylketonen aus gut verfügbaren, kostengünstigen Carbonsäuren. Als Koppelprodukte werden nur Wasser und CO<sub>2</sub> gebildet. Die Carbonsäuren können aus nachwachsenden Rohstoffen gewonnen werden oder über Luftoxidation von Alkoholen oder Alkylarenen.

Einzig mit Eisenkatalysatoren wurden gute Selektivitäten für die Kreuzketonisierungsprodukte erzielt. Bei Verwendung von Dowtherm A als Lösungsmittel konnten hohe Ausbeuten mit verschiedenen Eisenvorstufen bei einer Temperatur von 250-270°C erreicht werden.

Die Durchführung einer Salzmetathese zur *in situ* Benzoaterzeugung und Verwendung von Triphenylsilan als Additiv ermöglichte erstmal eine Ketonsynthese mit katalytischer Menge von 20 mol% Eisen. Genauere Untersuchungen ließen vermuten, dass Magnetitnanopartikel, die sich in definiertem Größenbereich im Verlauf der Reaktion gebildet hatten, die eigentlichen Katalysatoren darstellen.

Wurden Magnetit-Nanopartikel direkt als Katalysator eingesetzt, lieferten diese höhere Ausbeuten bei einer vereinfachten Reaktionsdurchführung. Auf den Zusatz von Reduktionsmitteln kann bei Verwendung von Magnetit-Nanopartikeln als Katalysator ganz verzichtet werden. Nanopartikel mit einem Durchmesser von ca. 20 nm und einer engen Korngrößevertelung bilden sich auch *in situ* beim Auflösen von Eisenpulver in den Carbonsäuresubstraten in Gegenwart von Dowtherm A unter kontrollierten Bedingungen. Durch die geringe Korngröße steht an der Oberfläche ausreichend Eisen(II) zur Verfügung, um die Kreuzketonisierung zu vermitteln. Die große Zahl an Nanopartikeln verhindert ein Disproportionieren des Eisen(II)oxids, das nach einem Katalysezyklus kurzfristig gebildet wird, da das Eisen in dieser Oxidationsstufe an der Oberfläche der Nanopartikel stabilisiert wird. So war es schließlich möglich, katalytische Kreuzketonisierungen durch Umsetzung von aliphatischen mit aromatischen Carbonsäuren mit Eisenspänen als Präkatalysatoren durchzuführen. Diese Reaktion wurde erfolgreich in Miniaturansätzen und im Multigramm-Maßstab durchgeführt.

## 4 Experimenteller Teil

### 4.1 Allgemeine Anmerkungen

#### 4.1.1 Verwendete Lösungsmittel und Chemikalien

Soweit nicht anders angegeben, wurden alle Experimente unter Verwendung von Standard-Schlenk-Techniken unter Inertgasatmosphäre mit Argon oder Stickstoff als Schutzgasen durchgeführt. Feste Startmaterialien wurden an Luft eingewogen, dann in den entsprechenden Glasgeräten im Ölpumpenvakuum ( $< 10^{-3}$  mbar) bei Raumtemperatur von Luft- oder Feuchtigkeitsspuren befreit und unter Schutzgasatmosphäre gesetzt. Alkalimetallcarbonate und Kupfersalze wurden bei höherer Temperatur von 60°C getrocknet. Flüssige Startmaterialien und Lösungsmittel wurden mittels Durchleiten von Argon entgast. Kommerziell erhältliche Ausgangskemikalien wurden, wenn nicht anders angegeben, direkt eingesetzt. Alle verwendeten Lösungsmittel wurden nach Standardverfahren getrocknet, anschließend destilliert oder unter vermindertem Druck kondensiert und unter Argon aufbewahrt.

#### 4.1.2 Analytische Methoden

##### 4.1.2.1 Kernresonanzspektroskopie (NMR)

Die  $^1\text{H}$ -NMR-, und Breitband- $^1\text{H}$ -entkoppelten  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurden mit *Bruker* Spektrometern Avance 600 mit Messfrequenzen von 600 MHz für  $^1\text{H}$ , 151 MHz für  $^{13}\text{C}$ , *Bruker* DPX 400 mit Messfrequenzen von 400 MHz für  $^1\text{H}$ , 101 MHz für  $^{13}\text{C}$  und *Bruker* DPX 200 mit Messfrequenzen von 200 MHz für  $^1\text{H}$ , 50 MHz für  $^{13}\text{C}$ , gemessen. Die chemischen Verschiebungen sind als dimensionslose  $\delta$ -Werte in ppm gegen den externen Standard Tetramethylsilan (TMS) angegeben. Die Anzahl der Protonen wurde durch elektronische Integration der Signale bestimmt. Kopplungskonstanten wurden in Hz ohne Vorzeichen angegeben. Als interne Standards dienten für  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren die Restwasserstoffsignale der verwendeten Lösungsmittel (Chloroform: 7.25 ppm, Benzol: 7.16 ppm, Methanol: 3.35 ppm, Dimethylsulfoxid: 2.50 ppm); für  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren die

Kohlenstoff-Signale der deuterierten Lösungsmittel (Benzol, 128.0 ppm, Chloroform: 77.0 ppm, Methanol: 49.3 ppm, Dimethylsulfoxid: 37.7 ppm). Die Signalmultiplizitäten sind wie folgt abgekürzt: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), m (Multipllett), br (breites Signal). Bearbeitung und Auswertung der Spektren erfolgte mit den Programmen Topspin von *Bruker* und ACD-Labs 7.0 von *Advanced Chemistry Development Inc.* Die Spektren wurden, falls nicht anders angegeben bei Raumtemperatur (298 K) aufgenommen.

#### 4.1.2.2 Infrarotspektroskopie

Infrarotspektren wurden auf einem FT-IR Spektrometer *Perkin-Elmer* Spectrum BX als KBr-Presslinge gegen Luft als Hintergrund vermessen. Flüssige Substanzen wurden als dünner Film zwischen Natriumchloridscheiben gemessen. Die Absorptionsbanden sind in Wellenzahlen pro Zentimeter angegeben. Die Bandenintensitäten sind wie folgt abgekürzt: w (schwach), m (mittel), s (stark), vs (sehr stark), br (broad, breites Signal).

#### 4.1.2.3 Massenspektrometrie (MS)

Hochauflösende Massenspektren wurden auf einem *Waters* GCT Premier Massenspektrometer gemessen. Die GC/MS-Kopplungen unter Elektronenstoß-Ionisation (EI) und chemischer Ionisation (CI) mit Helium als Trägergas wurden mit einem Gaschromatographen Saturn 3900 mit einem daran gekoppelten Massenspektrometer Saturn 2100-T der Firma *Varian* aufgenommen. Die relativen Intensitäten der Signale beziehen sich auf das Signal mit höchster Intensität und sind als Prozentwerte in runden Klammern angegeben. Es wurden zwei verschiedene Temperaturprogramme verwendet, für normal siedende Verbindungen die Methode *LUKAS*, für hochsiedende Verbindungen die Methode *LUKASXXL*.

GCMS-Methode *LUKAS*:

Beginn bei 60°C, halten von 60°C für 4 min, danach Temperaturerhöhung mit einer Rate von 30°C / min auf 270°C, halten von 270°C für 4 min, danach Temperaturerhöhung mit 30°C / min auf 300°C und halten von 300°C für 2 min.

GCMS-Methode *LUKASXXL*:

Beginn bei 100°C, halten von 100°C für 4 min, danach Temperaturerhöhung mit einer Rate von 30°C / min auf 270°C, halten von 270°C für 4 min, danach Temperaturerhöhung mit 30°C / min auf 300°C und halten von 300°C für 6.33 min.

#### 4.1.2.4 Gaschromatographie

Gaschromatogramme wurden mit Gaschromatographen der Firma *Hewlett Packard*, einem *Hewlett Packard* 5890-II, sowie einem *Hewlett Packard* 6890, jeweils ausgestattet mit HP-5 Säulen, Autosamplern und Flammenionisationsdetektoren aufgenommen. Stickstoff wurde als Trägergas verwendet. Sofern nicht anders vermerkt, sind die Umsätze in Prozent angegeben, die aus den relativen Größen der Integrale im Vergleich zu einem internen Standard von *n*-Tetradecan oder *n*-Undecan durch einen experimentell ermittelten Response-Faktor errechnet wurden. Es wurden analog zu den GCMS-Messungen zwei verschiedene Temperaturprogramme verwendet, für normal siedende Verbindungen die Methode *LUKASN*, für hochsiedende Verbindungen die Methode *LUKASXXL*. Diese Methoden kamen identisch auf beiden oben aufgeführten Geräten zum Einsatz.

GC-Methode *LUKASN*:

Beginn bei 60°C, halten von 60°C für 2 min, danach Temperaturerhöhung mit einer Rate von 30°C / min auf 300°C, und halten von 300°C für 3 min. Die Injektortemperatur beträgt 220°C.

GC-Methode *LUKASXXL*:

Beginn bei 60°C, halten von 60°C für 2 min, danach Temperaturerhöhung mit einer Rate von 30°C / min auf 300°C, und halten von 300°C für 15.67 min. Die Injektortemperatur beträgt 260°C.

Gerät: Hewlett Packard 5890-II („GC2“)

Säule: HP-5 % Phenylmethylsiloxan 30 m x 320 µm x 0.25 µm, (100/2.3-30-300/3)

Injektor 220°C oder 260°C, Split 1 / 100

Druck: 0.5 bar

Flussrate 1.5 mL / min

Detektor: FID, 330°C

Gerät:	Hewlett Packard 6890 (GC1)
Säule:	HP-5 % Phenylmethylsiloxan 30 m x 320 x 0.25.
Injektor	220°C oder 260°C, Split 1 / 100
Druck:	0.5 bar
Flussrate	1.5 mL / min
Detektor:	FID, 330°C

#### 4.1.2.5 Präparative Flüssigchromatographie

Säulenchromatographische Isolierungen der Produkte wurden mit einem MPLC-System Combi Flash Companion der Firma *ISCO* durchgeführt.



Abbildung 11. *Combi-Flash Companion Chromatographie-System.*

Bei diesem Gerät (Abbildung 11) handelt es sich um ein halbautomatisches MPLC-System. Es besteht aus zwei voneinander unabhängigen, von Schrittmotoren betriebenen Lösungsmittelpumpen, einer Chromatographieeinheit, einer nachgeschalteten Flusszelle mit Diodenarray-UV-Detektor und einem automatischen Probensammler.

Die Zusammensetzung des Eluenten ist frei wählbar, es können beliebige Verhältnisse der beiden Lösungsmittel eingestellt und der Gradient auch noch während des Trennvorgangs durch die Steuerungssoftware angepasst werden. Im Regelfall wird die Trennung mit unpolarem Hexan begonnen und später stetig die Polarität durch stufenloses Beimischen von Ethylacetat erhöht. So werden die enthaltenen Komponenten in der Reihenfolge ihrer Polarität eluiert. Drücke von bis zu 4 bar und Flussraten von 5 - 100 ml/min sind möglich.

Das zu trennende Produktgemisch wird auf Kieselgel aufgezogen, dieses in eine Vorsäule abgefüllt, die Vorsäule mit einer Dichtung verschlossen und über Steckverbindungen mit dem Lösungsmittelzulaufschlauch und dem Anschluss zur Trennsäule verbunden. Als Trennsäulen dienen unterschiedlich lange, kommerziell erhältliche, mit definierten Mengen Kieselgel gefüllte Kartuschen in Größeneinheiten von 4, 12, 40, 120 und 330 g. Die Säulengröße wird von der Software automatisch über die unterschiedliche Stellung des in der Höhe verstellbaren Trennsäulenanschlusses erkannt.

Nach der Trennsäule passiert der gesamte Flüssigkeitsstrom zunächst eine UV-Messzelle, welche mit einem Diodenarraydetektor mit einem Messbereich von 190-300 nm gekoppelt ist. Diodenarraydetektoren werden normalerweise zur Aufzeichnung eines vollständigen UV-Spektrums der eluierten Komponenten verwendet. Die Software des Herstellers *ISCO* ermöglicht die gleichzeitige Überwachung von zwei verschiedenen Wellenlängen, von denen eine zur Steuerung des Probensammlers festgelegt werden muss. In der Regel verwendet man 254 nm, die Wellenlänge bei der alle aromatischen Verbindungen eine starke UV-Absorption zeigen, zur Probensammlersteuerung und 235 nm zur zusätzlichen Überwachung und weiteren Unterscheidung der Komponenten des Produktgemisches.

Nach der UV-Detektorzelle passiert der gesamte Flüssigkeitsstrom ein 3-Wege-Ventil. Dieses Magnetventil leitet von der Software gesteuert zunächst jegliche Flüssigkeit in den Abfallsammelbehälter. Wird nun ein ausreichend starkes UV-Signal auf der Steuerungswellenlänge detektiert, schaltet das Magnetventil um und leitet den Flüssigkeitsstrom in den Probensammler, der die eluierten Proben in einem Gestell mit einhundert durchnummerierten Reagenzgläsern von 180 x 16 mm nacheinander sammelt.



Das eingebaute Magnetventil erwies sich als Schwachstelle des Säulenautomaten. Es besteht aus weichem PTFE (Teflon). Gelangt nun Kieselgel aus der Trennsäulenkartusche in das Ventil, setzt es sich auf dem Teflonmaterial ab und wird beim Schließen des Ventils in den weichen Kunststoff gedrückt. Im Laufe der Zeit führt dies zu Undichtigkeiten, so dass ein Teil des in den Reagenzgläsern zu sammelnden Flüssigkeitsstroms statt dessen in den Abfallbehälter geleitet wird. Dies führt dann zu fälschlicherweise als zu niedrig bestimmten isolierten Ausbeuten. Durch den Einbau eines 0.25 µm Spritzenvorfilters von 35 mm Durchmesser unterhalb der Trennsäulenkartusche konnte das Eindringen von Kieselgel in das Magnetventil wirkungsvoll verhindert werden.

Anhand der Intensität, der Steigung des Signals und der Schulterbreite des Peaks stellt die Software Beginn und Ende der Elution einer Komponente fest, und verwendet automatisch ein neues Reagenzglas für die nächste Fraktion. Während eine Komponente eluiert, kann im laufenden Betrieb die Lösungsmittelpolarität angepasst werden. So kann nach Beginn der Elution die Polarität festgehalten werden, um die Co-Elution einer geringfügig polarerer Folgekomponente zu unterbinden. Zeigt andererseits die Komponente ein starkes Tailing, kann die Erhöhung der Polarität dem entgegenwirken und zu einem sauberen, schärferen Peak führen und verhindern, dass die Fraktion zu sehr verdünnt und auf eine zu große Zahl von Reagenzgläsern verteilt wird. Dies reduziert den Lösungsmittelverbrauch ungemein und schont die Umwelt.

So kann dann nach Ende der Elution jeder gesammelten Fraktion eindeutig eine Position im Reagenzglasgestell, das zugehörige Detektionssignal, eine Elutionsszeit und die Polarität des verwendeten Lösungsmittelgradienten zugeordnet werden. Diese Informationen können dann ausgedruckt und als PDF-Datei in das elektronische Laborjournal übernommen werden. Die im elektronischen Laborjournal gespeicherten, reproduzierbaren Informationen zu den Trennungen von einzelnen Verbindungen mit dem zugehörigen Lösungsmittelgradienten verkürzen die Optimierung des Trennverfahrens bei der wiederholten Aufreinigung der gleichen Verbindung oder bei der Aufreinigung neuer, unbekannter, aber strukturell ähnlicher Verbindungen.

Im Vergleich zum konventionellen „Säulen per Hand“ und folgendem zeitraubendem Anfertigen eines DC-Chromatogramms können im Säulenautomaten mehrere Rohprodukte mit fünf- bis zehnfacher Geschwindigkeit aufgereinigt werden. Die automatisierten Trennungen mit dem Companion sind dank der detailliert gespeicherten Informationen auch wesentlich leichter reproduzierbar als manuell durchgeführte Trennungen.

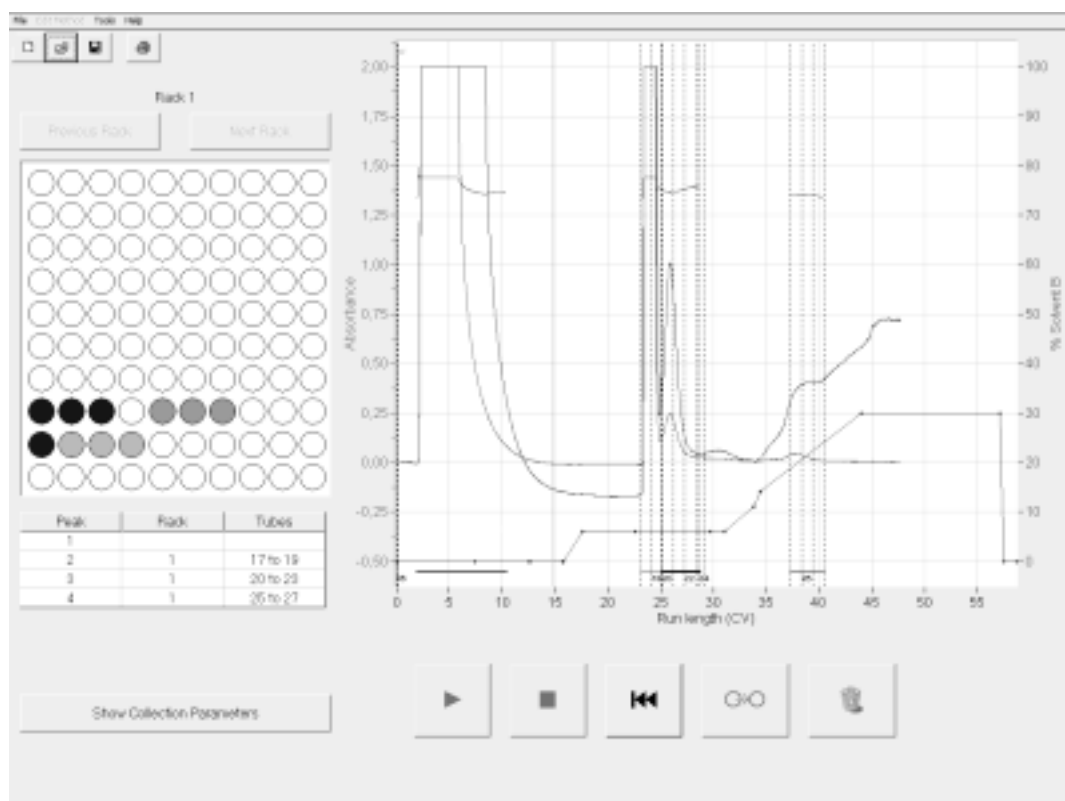


Abbildung 12. *PeakTrak Steuerungssoftware des Combi Flash Companion.*

Abbildung 12 zeigt das Fenster der Steuerungssoftware. Auf der linken Seite der Abbildung ist eine schematische Draufsicht des Reagenzglasgestells abgebildet, in der die Positionen der einzelnen eluierten Komponenten in den jeweiligen Reagenzgläsern farblich markiert sind. Darunter sind diese Informationen nochmals in Tabellenform wiedergegeben.

Auf der rechten Seite der Abbildung sind in einem Diagramm mehrere Informationen wiedergegeben. Die UV-Absorption bei beiden eingestellten Wellenlängen ist auf der linken Y-Achse gegen die Lösungsmittelmenge in Säulenvolumina auf der X-Achse aufgetragen. Alternativ kann auch gegen die Lösungsmittelmenge in ml oder gegen die Zeit in Minuten aufgetragen werden. Die einzelnen Peaks des UV-Signals stellen die eluierten UV-aktiven Komponenten dar. Auf der rechten Y-Achse ist der Anteil des polareren Lösungsmittels in Prozent angegeben. Die treppenförmige Kurve stellt somit den Gradientenverlauf der Laufmittelpolarität dar.

#### 4.1.2.6 Dünnschichtchromatographie

Dünnschichtchromatogramme wurden auf Kieselgel-Fertigfolien mit Fluoreszenzindikator der Firma *Machery-Nagel* (40 x 80 mm, Schichtdicke 0.2 mm) angefertigt. Zur Detektion der Komponenten durch Fluoreszenzlöschung wurde UV-Licht der Wellenlänge 254 nm

verwendet. UV-inaktive Komponenten wurden durch Anfärben mit alkalischer Kaliumpermanganatlösung sichtbar gemacht.

#### 4.1.2.7 Durchführung von Reihenversuchen

Die Optimierung von Reaktionen und die Entwicklung neuer Reaktionen benötigt eine große Anzahl von Versuchsreihen. Um eine große Anzahl von Einzelexperimenten in vertretbaren Zeiträumen durchführen zu können, wurden im Arbeitskreis Gooßen verschiedene Apparaturen und Verfahren zur Durchführung von Experimenten, zur Aufarbeitung der Reaktionsgemische, zur Isolierung der Produkte und zur Dokumentation der Ergebnisse entwickelt und kontinuierlich optimiert.

Alle Versuche wurden in Headspace-Vials, die ursprünglich für die Gaschromatographie entwickelt wurden, durchgeführt. Die am häufigsten verwendeten Gefäßgrößen sind 20 ml und 50 ml. Die 20 ml großen Reaktionsgefäße sind vom Innenvolumen auf Reaktionsansätze im 1 mmol Maßstab abgestimmt. Zur Durchführung von Katalyseexperimenten wurden die Gefäße zunächst im Trockenschrank auf 120°C aufgeheizt, mit Gummistopfen verschlossen, evakuiert und unter Ölpumpenvakuum ( $\sim 10^{-3}$  mbar) abgekühlt.

Zum Evakuieren wurden die Gefäße an einen eigens im AK Gooßen entwickelten zehnfach-Vakuumverteiler angeschlossen. Dieser Verteiler besteht aus einem 40 cm langen am hinteren Ende verschlossenen Edelstahlrohr. Dieses Edelstahlrohr verfügt über einen Vakuum / Schutzgas-Anschluss an eine Schlenk-Line im hinteren Drittel. Es besteht im mittleren Teil aus zehn, über Swagelok-Verbinder parallel angeschlossenen 3 mm-Teflonschläuchen mit Luer-Lock-Adaptern für Spritzenhohlnadeln am unteren Ende der Schläuche. Am vorderen Ende befindet sich ein Kugelventil mit angeschlossenen ölgefüllten Blasenähler.

Zum Evakuieren der Reaktionsgefäße wurden deren Gummistopfen mit den Nadeln des Vakuumverteilers durchstoßen, das Kugelventil am Verteiler geschlossen und an der Schlenk-Line Vakuum an den Anschluss des Verteilers angelegt.

Nach dem Abkühlen wurde der Vakuumhahn der Schlenk-Line geschlossen, die Nadeln der Verteilerschläuche aus den Stopfen entfernt, die Gefäße mit Klebeetiketten versehen und diese mit dem Namenskürzel des durchführenden Mitarbeiters und der Versuchsnummer beschriftet, z.B. „OPP- 1337“.

Unter dieser Versuchsnummer sind im elektronischen Laborjournal sowohl Durchführung und alle späteren Ergebnisse, Beobachtungen und zugehörigen analytischen Daten zusammengefasst abgelegt. Die so beschrifteten Gefäße wurden in einen aus Kunstharz gefertigten ca. 3 cm hohen, 10 cm tiefen und 40 cm breiten Halter für zehn Reaktionsgefäße, der als „Rack“ bezeichnet wird, plaziert. Die Gefäße wurden so kippsicher in einer Reihe passender Bohrungen im hinteren Teil des Racks eingesetzt.

In diese Reaktionsgefäße wurden die festen Einsatzstoffe in der Regel an der Luft direkt eingewogen. Daraufhin wurden, falls benötigt, 20 mm Teflon-Magnetrührstäbchen zugegeben und die Gefäße mit teflonbeschichteten Butylgummi-Septen, die in Aluminium-Bördelkappen sitzen, gasdicht verschlossen.

Die Bördelkappen der Reaktionsgefäße sind mit einer fast umlaufenden Perforation versehen, um im Falle eines Überdrucks bei Gas entwickelnden Reaktionen oder Übertemperatur des Lösungsmittels kontrolliert nachzugeben und den Druck langsam entweichen zu lassen. So wird eine Explosion der Gefäße mit der Gefahr von herumfliegenden Glassplittern wirkungsvoll verhindert.

Nun wurden die Nadeln des Verteilers durch die Septen gesteckt und durch dreimaliges abwechselndes Anlegen von Vakuum und Schutzgas die Gefäße frei von Sauerstoff gemacht. Der Hahn an der Schlenk-Line wurde geschlossen, das Kugelventil am vorderen Ende des Vakuumverteilers geöffnet, und etwaiger Überdruck über den ölgefüllten Blasenähler abgelassen. Entgastes Lösungsmittel wurde nun über eine einfache Einweg-Plastikspritze durch eine Spritzennadel zugegeben, während überschüssiges Schutzgas durch den Blasenähler entweichen konnte.

Flüssige Startmaterialien, sowie der interne Standard, wurden, falls benötigt, nun mit Hamilton-Spritzen zugegeben. Nach der Lösungsmittelzugabe wurden die Nadeln des Vakuumverteilers unter leicht geöffnetem Schutzgasventil der Schlenk-Line aus den Reaktionsgefäßen entfernt.

Die so vorbereiteten Gefäße wurden in einen passenden zylindrischen Block aus einer speziellen Blei-Aluminium-Legierung mit zehn numerierten Bohrungen plaziert. Der Durchmesser des Heizblocks wurde identisch mit dem Durchmesser der Heizplatte des verwendeten Laborrührgerätes gewählt. Die Tiefe der Bohrung ist auf die Größe der Reaktionsgefäße abgestimmt. In der Mitte des Heizblocks ist eine 3 mm große und 6 cm tiefe Bohrung zur Aufnahme des Pt-100 Temperaturfühlers des Magnetrührers vorhanden.

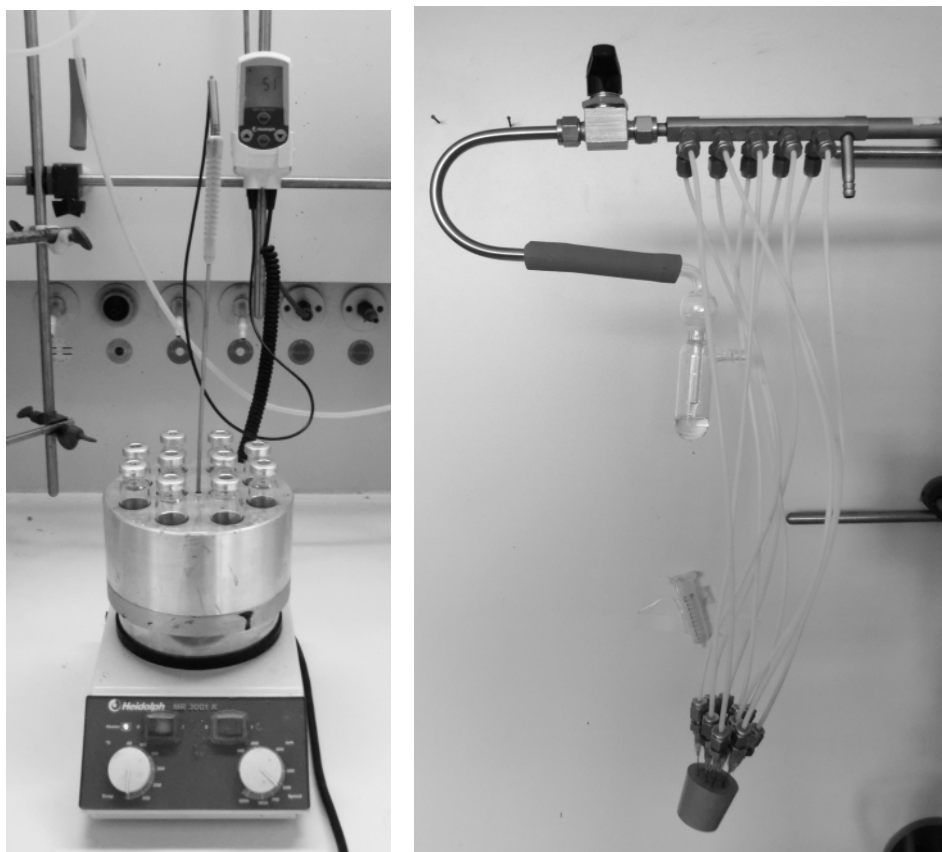


Abbildung 13. *Magnetrührer mit Heizblock und Reaktionsgefäßen, 10-fach Vakuumverteiler.*

Nach Ende der Reaktionsdauer wurde die Heizung abgeschaltet und die Gefäße wurden unter Rühren abkühlen gelassen. Nach dem Abkühlen wurden die Bördekkappen entfernt und mit Hilfe von Einwegpipetten die Reaktionslösung gut durchmischt und danach aus dem homogenen Reaktionsgemisch Proben von je 0,25 ml entnommen.

Die entnommenen Proben wurden in mit je 2 ml halbgesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und 2 ml Ethylacetat gefüllte 6 ml Rollrandgläser überführt und mit Hilfe einer Einwegplastikpipette gut durchmischt. Die Rollrandgläser wurden dabei in die dafür vorgesehen, passgenauen Bohrungen in der mittleren Reihe des Racks platziert.

Daraufhin wurde die organische Phase mit der Plastikpipette entnommen und durch eine Glas-Pasteurpipette, die mit verdichtetem, wasserfreiem Magnesiumsulfat ein Drittel gefüllt und mit einem Wattestopfen am unteren Ende verschlossen war, in ein 0.2 ml GC-Probengläschen abfiltriert. Die Probengläschen wurden dabei in den vorgesehenen Bohrungen in der vorderen Reihe des Racks platziert. Nun wurden alle Probengläschen auf dem GC mit Hilfe eines Flammenionisationsdetektors vermessen und die Ausbeuten der Produkte mit Hilfe des internen Standards und Einbeziehung des Response-Faktors bestimmt. Sollte nun für eine der Reaktionen die isolierte Ausbeute eines Produktes bestimmt werden, wurde die

GC-Probe wieder mit dem zugehörigen Reaktionsgemisch und etwaigen Aufarbeitungsrückständen vereinigt und unter Verwendung von Standardverfahren quantitativ aufgearbeitet und so die isolierte Ausbeute bestimmt.

Mit diesen im AK Gooßen verwendeten Techniken (Heizblock, 10-fach-Vakuumverteiler, Racks, GC mit FID, MPLC-Säulenautomat, Elektronisches Laborjournal) lassen sich problemlos zehn bis zwanzig Reaktionsansätze am Tag durchführen, während man mit konventionellen Methoden (Ölbad, Kolben, Rückflusskühler, Handsäule, handschriftliche Aufzeichnungen) allerhöchstens zwei bis fünf Reaktionsansätze durchführen kann.

Nur durch die Entwicklung und Anwendung dieser Parallelisierungstechniken und durch die Programmierung eines elektronischen Laborjournals durch Prof. Dr. Lukas J. Gooßen und Dr. Felix Rudolphi war es möglich, die für die Entwicklung neuer katalytischer Umsetzungen benötigte sehr große Zahl an Experimenten innerhalb von so kurzer Zeit durchzuführen, zu dokumentieren und auszuwerten.

Für die Reihenversuche zur eisenkatalysierten Kreuzketonisierung wurden die 20 ml Glasgefäße in den Bohrungen eines auf 340°C erhitzten Aluminiumblocks plaziert. Diese Gefäße wurden mit Septen, bestehend aus einer PTFE-Membran an der Unterseite und NBS-Kautschuk an der Oberseite mit Hilfe von Aluminium-Crimpringen und einer dazugehörigen Crimpzange gasdicht verschlossen. Die Tiefe der Bohrung im Block wurde dabei so bemessen, dass der Septumverschluß und der obere, sich verjüngende Teil des Reaktionsgefäßes aus dem beheiztem Block herausragen und durch die umgebende Luft eine Abkühlung erfahren. Dies verhindert wirkungsvoll ein Schmelzen, Zersetzen oder Verbrennen des Septums mit anschließender Undichtigkeit des Reaktionsgefäßes. Arbeitet man bei oder oberhalb der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, bewirkt diese ca. 1-2 cm lange kühlere Zone der Glaswand das Einstellen eines gleichmäßigen Refluxierens. Dies verhindert ein Abscheiden von Reagenzien an der Innenseite des Gefäßes, da diese immer wieder von kondensierendem Lösungsmittel herunter in die Flüssigkeitsphase gewaschen werden. Auf den Einsatz eines Magnetrührstäbchens wurde aufgrund der hohen Temperaturen verzichtet, da Temperaturen von 230-340°C zu einem teilweisen Schmelzen und starken Verformungen der Teflummantelung des Rührstäbchens führten, was wiederum zum Verlust der Rührfähigkeit führte.

Problematisch erwies sich die genaue Positionierung des Reaktionsgefäßes im Heizblock. Bei einer zu tiefen Positionierung des Gefäßes in der Bohrung verdampfte die refluxierende Fettsäure im oberen Drittel des Reaktionsgefäßes ohne den auf dem Boden des Gefäßes

verteilten Katalysator zu erreichen. Bei einer zu hohen Positionierung des Gefäßes kühlte der obere Teil der Glaswand des Reaktionsgefäßes unter den Schmelzpunkt der Reaktanden ab und die Startmaterialien schieden sich unterhalb des Septumverschlusses als Feststoff ab und waren so der Reaktion entzogen. Dies verminderte die Ausbeute. Falls sich im Verlauf der Reaktion gebildetes Produkt abschied, verfälschte dies die Ausbeuten ebenfalls, wenn auch im positiven Sinne, da dieses abgeschiedene Produkt nun nicht mehr Rückreaktionen oder Nebenreaktionen eingehen konnte. Durch Übereinandersetzen von zwei 8 mm starken Aluminiumringen am Boden der Bohrung des Heizblockes wurde eine optimale Position der Gefäße eingestellt, bei der sich weder Startmaterial abschied noch die refluxierenden Reaktanden vor Erreichen des Mediator wieder verdampften. Nach dem Ende der Reaktion und anschließendem Abkühlen wurde die Reaktionsmischung entsprechend der jeweiligen Versuchsvorschrift aufgearbeitet, extrahiert, über Kieselgel und Celite filtriert, in Ethylacetat aufgenommen und gaschromatographisch vermessen.

Eine Ansatzgröße mit einer Menge von 1 mmol, bezogen auf eine der als Startmaterial eingesetzten Carbonsäuren, erwies sich bei einem Reaktionsgefäßvolumen von 20 ml als optimal. Bei geringeren Mengen stellte sich kein gleichmäßiges Refluxieren ein. Bei größeren Mengen bildete sich zwar ein noch gleichmäßiger refluxierender Flüssigkeitsspiegel aus, andererseits stieg die Menge an entstehenden gasförmigen Nebenprodukte wie  $\text{CO}_2$ , Wasser, Wasserstoff und durch Decarboxylierung oder Eliminierung entstandenen Alkenen stark an. Dies führte zu starkem Überdruck, der die Sicherheitskappen der Gefäße zum Bersten brachte. Regelmäßiges Entfernen der gasförmigen Nebenprodukte, die sich über der refluxierenden Dampfphase abschieden, mit einer 10 ml Spritze und einer langen Kanüle, barg die Gefahr einer Verfälschung der Ergebnisse, falls auch gasförmiges Startmaterial oder bei späterem Druckablassen auch schon gebildetes Reaktionsprodukt mit entfernt würde. Einmaliges Entfernen der Überdruck-Atmosphäre bei Beginn der Reaktion erwies sich als unproblematisch und veränderte die Ausbeuten nicht. Beim langsamen Aufziehen der Spritze stieg die Zone in der Material kondensierte langsam am Glasrand auf. Wenn diese kurz unterhalb des Verschlusses war wurde das Gasentfernen beendet. Auch wurde ein Schmelzen der Einfassung der Stahlnadel in dem Kunststoff-Verbindungsstück zur Spritze durch langsames Aufziehen des Spritzenkolbens vermieden.

#### **4.1.2.8 Durchführung von präparativen Reaktionen**

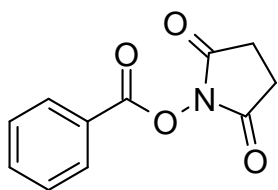
Die meisten der Präparativen Reaktionen wurden wie im vorigen Abschnitt beschrieben in 20 ml Reaktionsgefäßen im 1–2 mmol Maßstab durchgeführt. Größere Ansätze wurden konventionell mit Rundkolben, Rückflusskühler, Ölbad und Magnetprüher nach Standardlaborverfahren durchgeführt.



## 4.2 Versuchsvorschriften und spektroskopische Daten

### 4.2.1 Versuchsvorschriften zu Kapitel 1 „Kreuzkupplungen von Heteroarylcarbonsäuren“

Benzoessäure-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl-ester (**3.1-10a**) [CAS-Nr. 23405-15-4]:



11.51 g (100 mmol) *N*-Hydroxysuccinimid wurden in Dichlormethan aufgeschlämmt, 10.12 g (100 mmol, 13.9 ml) Triethylamin zugegeben und 14.06 g (100 mmol, 11.6 ml) frisch destilliertes Benzoylchlorid über einen Zeitraum von 10 Minuten unter starkem Rühren zugetropft. Die Reaktionslösung wurde noch zwei Stunden bei 55°C gerührt. Nach Ende der Reaktion wurde dreimal mit Wasser, einmal mit gesättigter NaCl-Lösung extrahiert und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der verbleibende feste Rückstand wurde aus Diethylether umkristallisiert, das ausgefallene Produkt abgesaugt und zweimal mit kaltem Methanol und einmal mit kaltem Diethylether gewaschen. Das erhaltene Produkt wurde unter Ölpumpenvakuum getrocknet. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein. Ausbeute 18.20 g (83 %) farbloser Feststoff. mp: 138 °C.

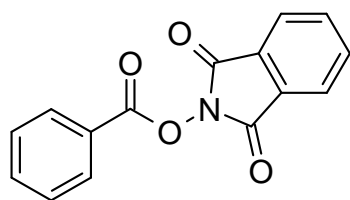
**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.08-8.17 (m, 2H), 7.67 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.89 (s, 4H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 169.1 (C=O), 161.8 (COO), 134.8 (CH), 130.5 (CH), 128.8 (CH), 125.2 (C<sub>q</sub>), 25.2 (CH<sub>2</sub>).

**IR** (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3522 (w), 3496 (w), 3067 (w), 2991 (w), 2951 (w), 2569 (w), 2405 (w), 2343 (w), 2117 (w), 1989 (w), 1951 (w), 1767 (vs), 1731 (vs), 1651 (m), 1597 (s), 1581 (m), 1453 (s), 1425 (s), 1413 (w), 1365 (s), 1252 (s), 1232 (vs), 1208 (vs), 1176 (s), 1070 (vs), 1050 (s), 996 (vs), 944 (m), 844 (s), 812 (m), 800 (m), 744 (m), 704 (vs), 648 (s), 600 (s), 464 (w).

**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%): = 219 (1) [M<sup>+</sup>], 181 (1), 155 (1), 105 (100), 77 (32), 51 (5).

Benzoessäure-1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl ester (**3.1-10b**) [CAS-Nr. 58585-84-5]:



16.31 g (100 mmol) *N*-Hydroxyphthalimid wurden in Dichlormethan aufgeschlämmt, 10.12 g (100 mmol, 13.9 ml) Triethylamin zugegeben und 14.06 g (100 mmol, 11.6 ml) frisch destilliertes Benzoylchlorid über einen Zeitraum von 10 Minuten unter starkem Rühren zugetropft. Die

Reaktionslösung wurde noch drei Stunden bei 55°C gerührt. Nach Ende der Reaktion wurde zweimal mit verdünnter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, einmal mit gesättigter NaCl-Lösung extrahiert und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der verbleibende feste Rückstand wurde aus einem Methanol / Toluol 1:3-Gemisch umkristallisiert, das ausgefallene Produkt abgesaugt und zweimal mit kaltem Diethylether und einmal mit kaltem Hexan gewaschen. Das erhaltene Produkt wurde unter Ölpumpenvakuum getrocknet. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein. Ausbeute 15.60 g (58 %) farbloser Feststoff. mp: 174 °C.

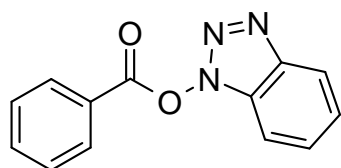
**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, D<sub>2</sub>O): δ (ppm) = 8.18 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 2H), 7.89 - 7.92 (m, 2H), 7.78 - 7.81 (m, 2H), 7.67 - 7.70 (m, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, D<sub>2</sub>O): δ (ppm) = 162.7 (C=O), 162.0 (COO), 134.9 (C<sub>q</sub>), 134.8 (C<sub>q</sub>), 130.6 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 125.2 (C<sub>q</sub>), 124.0 (CH).

**IR** (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3508 (w), 3101 (m), 3069 (w), 3043 (m), 3023 (w), 2925 (w), 2635 (w), 2507 (w), 2487 (w), 2457 (w), 2345 (w), 2249 (w), 2195 (w), 2177 (w), 1975 (w), 1951 (w), 1837 (m), 1801 (s), 1771 (vs), 1731 (vs), 1647 (m), 1611 (m), 1597 (m), 1583 (m), 1467 (m), 1451 (m), 1369 (m), 1256 (w), 1236 (s), 1188 (s), 1176 (s), 1140 (s), 1122 (m), 1038 (s), 1022 (vs), 1008 (vs), 980 (m), 958 (m), 936 (m), 876 (s), 854 (m), 840 (m), 790 (s), 696 (vs), 606 (m), 520 (m).

**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%): = 267 (1) [M<sup>+</sup>], 223 (1), 181 (2), 155 (1), 132 (2), 105 (100), 77 (7), 51 (5).

Benzoessäure benzotriazol-1-yl ester (**3.1-10c**) [CAS-Nr. 54769-36-7]:



13.51 g (100 mmol) 1-Hydroxy-1H-Benzotriazol Hydrat wurden in Dichlormethan aufgeschlämmt, 14.06 g (100 mmol, 11.6 ml) frisch destilliertes Benzoylchlorid zugegeben und über einen Zeitraum von 10 Minuten unter starkem Rühren 10.12 g (100 mmol, 13.9 ml) Triethylamin zugetropft. Die Reaktionslösung wurde noch drei Stunden bei 55°C gerührt. Nach Ende der Reaktion wurde zweimal mit verdünnter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, einmal mit gesättigter NaCl-Lösung extrahiert und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der verbleibende feste Rückstand wurde aus einem Methanol / Toluol 2:8-Gemisch umkristallisiert, das ausgefallene Produkt abgesaugt und zweimal mit kaltem Diethylether und einmal mit kaltem Hexan gewaschen. Das erhaltene Produkt wurde unter Ölpumpenvakuum getrocknet. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein. Ausbeute 19.60 g (82 %) farbloser Feststoff. mp: 76 °C.

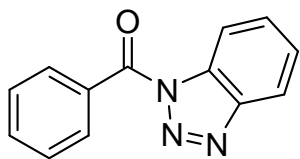
**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.26 (dd, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 2H), 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.74-7.77 (m, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.51-7.55 (m, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.41-7.44 (m, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 162.7 (COO), 143.5 (C<sub>q</sub>), 135.5 (C<sub>q</sub>), 130.7 (CH), 129.4 (CH), 128.7 (C<sub>q</sub>), 124.8 (CH), 124.6 (CH), 120.4 (CH), 108.3 (CH).

**IR** (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3532 (w), 3105 (w), 3083 (w), 3063 (w), 3045 (w), 3035 (w), 2923 (w), 2215 (w), 1987 (w), 1959 (w), 1807 (w), 1777 (s), 1615 (w), 1595 (m), 1581 (w), 1559 (w), 1489 (w), 1453 (m), 1441 (m), 1375 (w), 1280 (m), 1266 (m), 1230 (vs), 1180 (m), 1154 (m), 1098 (m), 1084 (s), 986 (vs), 940 (w), 914 (w), 858 (w), 824 (m), 784 (m), 768 (m), 744 (s), 706 (vs), 682 (m), 670 (m), 636 (w), 614 (w), 600 (w), 508 (w), 498 (w).

**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%): = 239 (1) [M<sup>+</sup>], 211 (7), 195 (21), 167 (7), 119 (12), 105 (100), 91 (11), 77 (46), 55 (24).

Benzotriazol-1-yl-phenyl-methanon (**3.1-10d**) [CAS-Nr. 4231-62-3]:



11.91 g (100 mmol) 1H-Benzotriazol wurden in Dichlormethan aufgeschlämmt, 14.06 g (100 mmol, 11.6 ml) frisch destilliertes Benzoylchlorid zugegeben und über einen Zeitraum von 10 Minuten unter starkem Rühren 10.12 g (100 mmol, 13.9 ml)

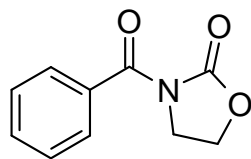
Triethylamin zugetropft. Die Reaktionslösung wurde noch drei Stunden bei 55°C gerührt. Nach Ende der Reaktion wurde zweimal mit verdünnter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, einmal mit gesättigter NaCl-Lösung extrahiert und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der verbleibende feste Rückstand wurde aus Toluol umkristallisiert, das ausgefallene Produkt abgesaugt und zweimal mit kaltem Diethylether und einmal mit kaltem Hexan gewaschen. Das erhaltene Produkt wurde unter Ölpumpenvakuum getrocknet. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein. Ausbeute 21.18 g (95 %) farbloser Feststoff. . mp: 114.5 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.19-8.22 (m, 2H), 8.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.67-7.71 (m, 2H), 7.56-7.59 (m, 2H), 7.53-7.55 (m, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 166.7 (C=O), 145.7 (C<sub>q</sub>), 133.7 (CH), 132.3 (C<sub>q</sub>), 131.7 (CH), 131.4 (C<sub>q</sub>), 130.4 (CH), 128.4 (CH), 126.3 (CH), 120.1 (CH), 114.8 (CH).

**IR** (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3524 (w), 3350 (w), 3338 (w), 3101 (w), 3067 (w), 2923 (w), 1975 (w), 1941 (w), 1909 (w), 1817 (w), 1711 (s), 1675 (w), 1653 (w), 1647 (w), 1635 (w), 1597 (w), 1579 (w), 1487 (m), 1449 (s), 1379 (s), 1363 (s), 1320 (m), 1306 (m), 1288 (s), 1246 (m), 1228 (m), 1156 (m), 1132 (w), 1052 (m), 1038 (m), 1002 (w), 940 (s), 928 (m), 886 (m), 772 (s), 752 (vs), 716 (m), 696 (vs), 682 (m), 658 (m), 634 (m), 618 (w), 458 (w).

**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%): = 223 (1) [M<sup>+</sup>], 207 (2), 195 (100), 167 (22), 139 (2), 118 (2), 105 (73), 77 (58), 63 (11), 51 (22).

3-Benzoyl-oxazolidin-2-one (**3.1-10e**) [CAS-Nr. 7007-15-0]:

6.97 g (80 mmol) 2-Oxazolidinon wurden in Dichlormethan aufgeschlämmt, 8.10 g (80 mmol, 11.1 ml) Triethylamin zugegeben und 11.25 g (80 mmol, 9.29 ml) frisch destilliertes Benzoylchlorid über einen Zeitraum von 20 Minuten unter starkem Rühren zugetropft. Die

Reaktionslösung wurde noch zwei Stunden bei 55°C gerührt. Nach Ende der Reaktion wurde zweimal mit verdünnter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, einmal mit gesättigter NaCl-Lösung extrahiert und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der verbleibende feste Rückstand wurde aus einem Methanol / Toluol 1:1-Gemisch umkristallisiert, das ausgefallene Produkt abgesaugt und zweimal mit kaltem Diethylether und einmal mit kaltem Hexan gewaschen. Das erhaltene Produkt wurde unter Ölpumpenvakuum getrocknet. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein. Ausbeute 9.24 g (60 %) farbloser Feststoff. mp: 169.2 °C.

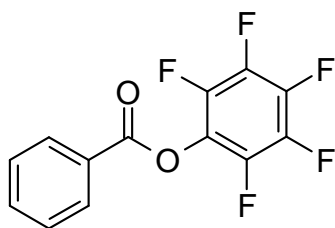
**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.63-7.66 (m, 2H), 7.53 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 4.46 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.14 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 169.7 (C=O), 153.2 (CO), 132.5 (C<sub>q</sub>), 132.3 (CH), 129.0 (CH), 127.8 (CH), 62.2 (CH<sub>2</sub>), 43.6 (CH<sub>2</sub>).

**IR** (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3526 (w), 3340 (w), 3105 (w), 3053 (w), 2979 (w), 2917 (w), 2671 (w), 2579 (w), 2479 (w), 2439 (w), 2207 (w), 2087 (w), 1985 (w), 1971 (w), 1775 (vs), 1675 (vs), 1639 (m), 1599 (w), 1493 (w), 1483 (m), 1467 (m), 1447 (m), 1379 (vs), 1357 (s), 1339 (vs), 1240 (s), 1214 (s), 1202 (vs), 1184 (s), 1108 (s), 1080 (m), 1040 (s), 990 (m), 932 (w), 912 (s), 866 (w), 792 (m), 758 (s), 750 (m), 720 (s), 700 (s), 662 (s), 634 (w), 614 (w).

**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%): = 191 (14) [M<sup>+</sup>], 163 (5), 147 (4), 119 (2), 105 (100), 77 (57), 51 (26).

Benzoessäure pentafluorophenyl ester (**3.1-10f**) [CAS-Nr. 1548-84-1]:



9.20 g (50 mmol) Pentafluorophenol wurden in Dichlormethan aufgeschlämmt, 7.03 g (50 mmol, 5.8 ml) frisch destilliertes Benzoylchlorid zugegeben und über einen Zeitraum von 20 Minuten unter starkem Rühren 5.06 g (50 mmol, 6.95 ml) Triethylamin zugetropft. Die Reaktionslösung wurde noch zwei

Stunden bei 55°C gerührt. Nach Ende der Reaktion wurde zweimal mit verdünnter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, einmal mit gesättigter NaCl-Lösung extrahiert und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der verbleibende feste Rückstand wurde aus einem Methanol / Hexan 5:1-Gemisch umkristallisiert, das ausgefallene Produkt abgesaugt und zweimal mit kaltem Diethylether und einmal mit kaltem Hexan gewaschen. Das erhaltene Produkt wurde unter Ölpumpenvakuum getrocknet. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein. Ausbeute 11.57 g (80 %) farbloser Feststoff. mp: 74.7 °C.

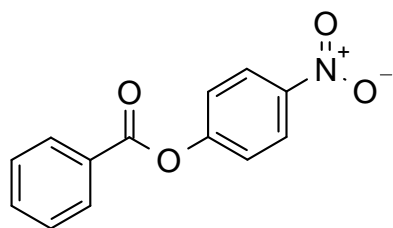
**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.20 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.70 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 162.6 (COO), 142.3 (CF), 140.5 (CF), 138.8 (CF), 137.1 (CF), 134.7 (CH), 134.5 (CF), 130.7 (CH), 130.5 (CF), 128.9 (CH), 128.7 (CF), 126.9 (C<sub>q</sub>), 125.4 (CF).

**IR** (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3494 (w), 3350 (w), 3095 (w), 3081 (w), 3067 (w), 2925 (w), 2853 (w), 2667 (w), 2465 (w), 2343 (w), 2291 (w), 2273 (w), 2123 (w), 2093 (w), 1999 (w), 1977 (w), 1829 (w), 1755 (vs), 1597 (m), 1519 (vs), 1473 (w), 1451 (m), 1262 (s), 1242 (s), 1174 (w), 1150 (m), 1048 (vs), 1022 (s), 1012 (s), 992 (vs), 942 (m), 852 (w), 798 (w), 708 (s), 682 (w), 618 (m), 574 (w), 486 (w).

**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%): = 288 (5) [M<sup>+</sup>], 181 (5), 155 (8), 105 (100), 91 (28), 77 (25), 51 (13).

Benzoessäure-4-nitrophenylester (**3.1-10g**) [CAS-Nr. 959-22-8]:



13.91 g (100 mmol) 4-Nitrophenol wurden in Dichlormethan aufgeschlämmt, 14.06 g (100 mmol, 11.6 ml) frisch destilliertes Benzoylchlorid zugegeben und über einen Zeitraum von 20 Minuten unter starkem Rühren 10.12 g (100 mmol, 13.9 ml) Triethylamin zugetropft. Die Reaktionslösung wurde noch zwei Stunden bei 50°C gerührt. Nach Ende der Reaktion wurde zweimal mit verdünnter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, einmal mit gesättigter NaCl-Lösung extrahiert und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der verbleibende feste Rückstand wurde aus Toluol umkristallisiert, das ausgefallene Produkt abgesaugt und zweimal mit kaltem Diethylether und einmal mit kaltem Hexan gewaschen. Das erhaltene Produkt wurde unter Ölpumpenvakuum getrocknet. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein. Ausbeute 22.81 g (94 %) farbloser Feststoff. mp: 144.6 °C.

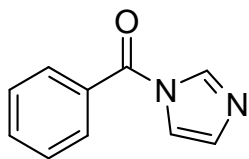
**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.32 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 8.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.68 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 164.2 (COO), 155.7 (C<sub>q</sub>), 145.4 (C<sub>q</sub>), 134.2 (CH), 130.3 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (C<sub>q</sub>), 125.3 (CH), 122.6 (CH).

**IR** (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3502 (m), 3114 (w), 2923 (m), 2851 (w), 2373 (w), 2343 (w), 2211 (w), 2079 (w), 2011 (w), 1933 (w), 1917 (w), 1889 (w), 1869 (w), 1735 (vs), 1717 (w), 1707 (w), 1615 (m), 1591 (m), 1519 (vs), 1489 (m), 1465 (w), 1451 (m), 1345 (s), 1266 (vs), 1248 (m), 1206 (vs), 1172 (m), 1158 (m), 1078 (m), 1058 (vs), 1022 (m), 940 (w), 888 (m), 864 (w), 828 (w), 804 (w), 746 (m), 710 (s), 700 (s), 674 (m), 636 (w), 624 (w), 616 (w), 502 (w), 474 (w).

**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%): = 243 (2) [M<sup>+</sup>], 181 (1), 139 (1), 105 (100), 77 (25), 63 (6), 51 (11).

Imidazol-1-yl-phenyl-methanone (**3.1-10h**) [CAS-Nr. 23405-15-4]:



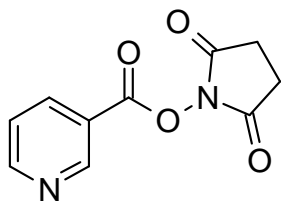
6.81 g (100 mmol) Imidazol wurden in Dichlormethan aufgeschlämmt, 14.06 g (100 mmol, 11.6 ml) frisch destilliertes Benzoylchlorid zugegeben und über einen Zeitraum von 10 Minuten unter starkem Rühren 10.12 g (100 mmol, 13.9 ml) Triethylamin zugetropft. Die Reaktionslösung wurde noch drei Stunden bei 55°C gerührt. Nach Ende der Reaktion wurde zweimal mit verdünnter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, einmal mit gesättigter NaCl-Lösung extrahiert und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der verbleibende feste Rückstand wurde aus einem Methanol / Toluol 2:8-Gemisch umkristallisiert, das ausgefallene Produkt abgesaugt und zweimal mit kaltem Diethylether und einmal mit kaltem Hexan gewaschen. Das erhaltene Produkt wurde unter Ölpumpenvakuum getrocknet. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein. Ausbeute 15.05 g (87 %) farbloser Feststoff.

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.02-8.05 (m, 1H), 7.72-7.75 (m, 2H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.48-7.53 (m, 3H), 7.11 (s, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 165.9 (C=O), 138.0 (CH), 133.4 (C<sub>q</sub>), 131.7 (CH), 130.6 (CH), 129.6 (CH), 128.8 (CH), 117.9 (CH).



Nicotinsäure 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester (**3.1-19**) [CAS-Nr. 78348-28-4]:



16.31 g (100 mmol) Nicotinsäurechlorid-hydrochlorid wurden in Dichlormethan aufgeschlämmt, 25.30 g (250 mmol, 34.7 ml) Triethylamin zugegeben und 14.06 g (100 mmol, 11.6 ml) frisch destilliertes Benzoylchlorid über einen Zeitraum von 10 Minuten unter starkem Rühren zugetropft. Die Reaktionslösung wurde noch zwei Stunden bei 55°C gerührt. Nach Ende der Reaktion wurde zweimal mit verdünnter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, einmal mit gesättigter NaCl-Lösung extrahiert und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der verbleibende feste Rückstand wurde aus Ethylacetat umkristallisiert, das ausgefallene Produkt abgesaugt und zweimal mit kaltem Diethylether und einmal mit kaltem Hexan gewaschen. Das erhaltene Produkt wurde unter Ölpumpenvakuum getrocknet. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein. Ausbeute 14.66 g (67 %) farbloser Feststoff. mp: 136.6 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 9.25 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.22 (dd, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.32 (dt, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 7.6, 4.5 Hz, 1H), 2.86 (s, 4H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 168.7 (C=O), 160.8 (COO), 155.0 (CH), 151.2 (CH), 137.6 (CH), 123.5 (CH), 121.7 (C<sub>q</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>).

**IR** (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3492 (w), 3097 (w), 3067 (w), 2979 (w), 2937 (w), 2669 (w), 2615 (w), 2601 (w), 2569 (w), 2495 (w), 2343 (w), 2277 (w), 2239 (w), 2121 (w), 1969 (w), 1799 (s), 1775 (vs), 1723 (vs), 1653 (w), 1647 (w), 1589 (m), 1575 (w), 1473 (w), 1425 (m), 1373 (m), 1266 (m), 1246 (m), 1234 (m), 1206 (vs), 1074 (vs), 1046 (m), 990 (s), 846 (w), 830 (w), 814 (w), 722 (s), 698 (m), 642 (m), 620 (m), 602 (w), 468 (w).

**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%): = 221 (2) [MH<sup>+</sup>], 156 (1), 106 (100), 78 (33), 51 (14).

## 4.2.2 Versuchsvorschriften zu Kapitel 2 „Decarboxylierende Kreuzkupplung von Ketocarboxylaten“

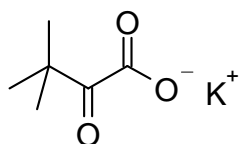
### 4.2.2.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften

**Allgemeine Arbeitsvorschrift** für die Synthese der Arylketone aus Ketocarbonsäurekaliumsalzen und Arylbromiden im 1 mmol Maßstab:

In einem ausgeheizten 20 ml Headspace-Vial wurden 1.2 mmol des jeweiligen Ketocarbonsäurekaliumsalzes, 5.2 mg (0.01 mmol) Bis(1,1,1,3,3,3-Hexafluoroacetacetyl)-palladium und 21.5 mg (0.15 mmol) wasserfreies Kupfer(I)-bromid unter Stickstoff-Atmosphäre vorgelegt. Die vorgelegten Feststoffe wurden mit einer durch Argon entgasten Stammlösung von 1.0 mmol Arylbromid, 6.1 mg (0.02 mmol) Tris(*o*-tolyl)phosphin, und 27 mg (0.15 mmol) 1,10-Phenanthrolin in einem 3:1 Lösungsmittelgemisch aus NMP (1.5 ml) und Chinolin (0.5 ml) versetzt. Danach wurden die Reaktionsgefäße für 16 Stunden bei 170°C gerührt. Nach Abkühlen wurde die Reaktionsmischung im Drei-Schütteltrichter-Verfahren in 20 ml Ethylacetat aufgenommen und mit dreimal je 20 ml 1 M Salzsäure, 20 ml halbkonzentrierter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und 20 ml gesättigter NaCl Lösung extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Danach erfolgte eine säulenchromatographische Reinigung über SiO<sub>2</sub> mit einem variablen Gradienten. Das erhaltene Produkt wurde am Rotationsverdampfer eingeengt und im Ölpumpenvakuum von letzten Lösungsmittelresten befreit.

### 4.2.2.2 Versuchsvorschriften und spektroskopische Daten

Kalium-3,3-dimethyl-2-oxo-butyrate [CAS-Nr. 41394-66-5]:



20 g (154 mmol) 3,3-Dimethyl-2-Oxobuttersäure wurden in 40 ml technischem Ethanol vorgelegt und eine Lösung von 9 g (160 mmol) KOH in 160 ml technischem Ethanol über einen Zeitraum von 5 min. bei Raumtemperatur unter starkem Rühren zugetropft. Nach Ende der Reaktion wurden 100 ml Ethanol am Rotationsverdampfer entfernt. Die verbleibende Lösung wurde im Eisbad auf 0°C gekühlt, das ausgefallene Salz abgesaugt und dreimal mit kaltem Diethylether gewaschen. Das erhaltene Produkt wurde unter Ölpumpenvakuum getrocknet.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein. Ausbeute 20.2 g (78 %) farbloser Feststoff.

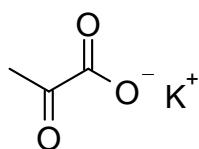
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{MeOH-D}_4$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.14 (s, 9H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{MeOH-D}_4$ ):  $\delta$  (ppm) = 213.7 ( $\text{C}_q$ ), 174.0 ( $\text{C}_q$ ), 41.9 ( $\text{C}_q$ ), 26.9 ( $\text{CH}_3$ ).

**IR** (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3401 (br), 2977 (w), 2961 (w), 2931 (w), 2871 (w), 2667 (w), 1799 (w), 1693 (s), 1597 (vs), 1411 (m), 1397 (m), 1361 (w), 1268 (w), 1226 (w), 1070 (m), 1012 (w), 846 (w), 822 (w), 738 (w), 610 (w), 590 (w).

**Analyse** für  $\text{C}_6\text{H}_9\text{O}_3\text{K}$ , (%): ber. C 42.84, H 5.39, gef. C 42.67, H 5.56.

Kalium-2-oxopropionat [CAS-Nr. 4151-33-1]:



13.2 g (150 mmol) 2-Oxo-Propionsäure wurden in wenig Ethanol vorgelegt und eine Lösung von 8.5 g (150 mmol) KOH in Ethanol über einen Zeitraum von 5 min. bei Raumtemperatur unter starkem Rühren zugetropft.

Nach Ende der Reaktion wurde ein Teil des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer entfernt. Die verbleibende Lösung wurde im Eisbad auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt, das ausgefallene Salz abgesaugt und dreimal mit kaltem Diethylether gewaschen. Das erhaltene Produkt wurde unter Ölpumpenvakuum getrocknet. Ausbeute 17.1 g (90 %) farbloser Feststoff.

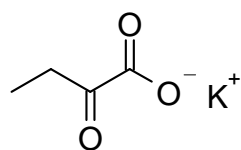
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2.36 (s, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) = 205.6 ( $\text{C=O}$ ), 170.5 ( $\text{COOK}$ ), 26.8 ( $\text{CH}_3$ ).

**IR** (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3401 (br), 3011 (w), 2923 (w), 2853 (w), 2791 (w), 2369 (w), 2343 (w), 1967 (w), 1943 (w), 1843 (w), 1829 (w), 1707 (s), 1619 (vs), 1419 (w), 1397 (m), 1349 (m), 1182 (m), 1016 (w), 976 (w), 828 (w), 746 (w), 626 (w).

**Analyse** für  $\text{C}_3\text{H}_3\text{O}_3\text{K}$ , (%): ber. C 56.06, H 3.29, gef. C 55.91, H 3.45.

## Kalium-2-Oxobutyrat:



1.0 g (9.8 mmol) 2-Oxo-Buttersäure wurden in wenig Isopropanol vorgelegt und eine Lösung von 550 mg (9.8 mmol) KOH in Isopropanol über einen Zeitraum von 20 min. bei Raumtemperatur unter starkem Rühren zugetropft. Nach Ende der Reaktion wurde ein Teil des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer entfernt. Die verbleibende Lösung wurde im Eisbad auf 0°C gekühlt, das ausgefallene Salz abgesaugt und dreimal mit kaltem Diethylether gewaschen. Das erhaltene Produkt wurde unter Ölpumpenvakuum getrocknet. Ausbeute 921 mg (67 %) farbloser Feststoff.

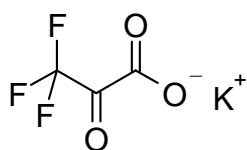
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ (ppm) = 2.36 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 0.50 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H),

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, D<sub>2</sub>O): δ (ppm) = 208.9 (C=O), 171.3 (COOK), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 8.1 (CH<sub>3</sub>).

**IR** (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3397 (br), 2977 (m), 2969 (m), 2961 (m), 2879 (w), 1709 (vs), 1617 (vs), 1405 (vs), 1351 (s), 1332 (s), 1184 (m), 1114 (m), 1106 (m), 1042 (m), 978 (m), 934 (w), 840 (m), 812 (m), 740 (m), 694 (m), 624 (m), 546 (m), 500 (w).

**Analyse** für C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>O<sub>3</sub>K, (%): ber. C 34.27, H 3.60, gef. C 34.34, H 3.72.

## Kalium-3,3,3-Trifluoro-2-Oxopropionat:

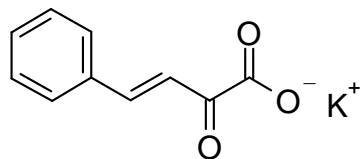


500 mg (2.94 mmol) 3,3,3-Trifluoro-2-Oxopropionsäure wurden in wenig Methanol vorgelegt und eine Lösung von 165 mg (2.94 mmol) KOH in Methanol über einen Zeitraum von 20 min. bei Raumtemperatur unter starkem Rühren zugetropft. Nach Ende der Reaktion wurde ein Teil des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer entfernt. Die verbleibende Lösung wurde im Eisbad auf 0°C gekühlt, das ausgefallene Salz abgesaugt und dreimal mit kaltem Diethylether gewaschen. Das erhaltene Produkt wurde unter Ölpumpenvakuum getrocknet. Ausbeute 364 mg (69 %) farbloser Feststoff.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, D<sub>2</sub>O): δ (ppm) = 174.0, 171.6, 131.7, 126.0, 120.3, 92.6, 91.9, 91.3, 64.8, 63.3, 58.0, 24.4, 21.2, 17.5, 13.9, 13.8.

**Analyse** für C<sub>3</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>K, (%): ber. C 56.06, H 3.29, gef. C 55.91, H 3.45.

Kalium-(E)-2-oxo-4-phenyl-but-3-enoat [CAS-Nr. 118806-93-2, 140653-89-0]:



4.25 g (40.0 mmol) Kalium-2-Oxopropionat und 1.27 g (40.0 mmol) Benzaldehyd wurden in 2 ml Methanol vorgelegt und 4 ml einer Lösung von 3.37 g (60 mmol) KOH in 10 ml Methanol langsam bei 0°C unter starkem Rühren zugetropft, so

dass die Innentemperatur 25°C nie überstieg. Nach erstem Ausfall weißem Kaliumpyruvats wurden die restlichen 6 ml der KOH-Lösung rasch zugegeben, die Reaktionsmischung auf 40°C erhitzt und eine Stunde gerührt. Die Reaktionslösung wurde noch 12h bei Raumtemperatur gerührt, das ausgefallene Produkt abgesaugt, zweimal mit kaltem Methanol und einmal mit kaltem Diethylether gewaschen. Das erhaltene Produkt wurde unter Ölpumpenvakuum getrocknet. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein. Ausbeute 5.76 g (67 %) leuchtend gelber Feststoff.

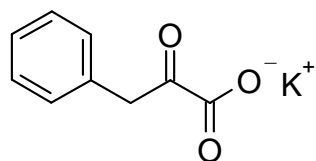
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ (ppm) = 7.49 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.46 (m, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, D<sub>2</sub>O): δ (ppm) = 197.7 (C=O), 172.3 (COOK), 150.3 (CH), 134.4 (C<sub>q</sub>), 132.3 (CH), 129.7 (CH), 129.4 (CH), 123.0 (CH).

**IR** (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3059 (w), 3027 (w), 2929 (w), 2777 (w), 1961 (w), 1943 (w), 1869 (w), 1845 (w), 1831 (w), 1811 (w), 1801 (w), 1679 (s), 1623 (vs), 1605 (vs), 1577 (s), 1447 (m), 1395 (s), 1324 (m), 1306 (w), 1298 (w), 1278 (w), 1178 (w), 1096 (m), 1072 (w), 996 (m), 978 (w), 884 (w), 832 (w), 814 (w), 754 (m), 738 (m), 572 (w), 458 (w).

**Analyse** für C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>O<sub>3</sub>K, (%): ber. C 56.06, H 3.29, gef. C 55.91, H 3.45.

Kalium-2-oxo-3-phenyl-propionat:



500 mg (3.05 mmol) 2-Oxo-3-Phenylpropionsäure wurden in wenig Isopropanol vorgelegt und eine Lösung von 171 mg (3.05 mmol) KOH in Isopropanol über einen Zeitraum von 5 min. bei Raumtemperatur unter starkem Rühren zugetropft und noch 10

Minuten weiter gerührt. Nach Ende der Reaktion wurde ein Teil des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer entfernt. Die verbleibende Lösung wurde im Eisbad auf 0°C gekühlt,

das ausgefallene Salz abgesaugt und dreimal mit kaltem Diethylether gewaschen. Das erhaltene Produkt wurde unter Ölpumpenvakuum getrocknet. Ausbeute 361 mg (59 %) farbloser Feststoff.

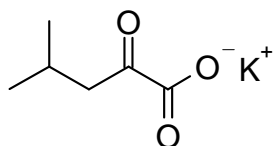
**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.85 (m, 2H), 7.49 (m, 3H), 3.52 (s, 2H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (50 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) = 181.5 (COOK), 135.7 (COH), 131.8 ( $\text{C}_q$ ), 129.8 (CH), 129.4 (CH), 128.9 (CH), 45.17 ( $\text{CH}_2$ ).

**IR** (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3087 (w), 3063 (w), 3029 (w), 2885 (w), 1945 (w), 1889 (w), 1713 (vs), 1659 (vs), 1603 (vs), 1497 (m), 1451 (m), 1391 (s), 1322 (s), 1282 (s), 1210 (m), 1112 (w), 1064 (m), 1032 (w), 912 (w), 884 (m), 872 (w), 854 (w), 838 (w), 780 (m), 770 (m), 730 (m), 710 (m), 694 (m), 682 (m), 604 (w), 584 (w), 564 (w), 544 (w), 512 (w), 470 (w).

**Analyse** für  $\text{C}_9\text{H}_7\text{O}_3\text{K}$ , (%): ber. C 53.45, H 3.49, gef. C 53.50, H 3.60.

Kalium-4-methyl-2-oxo-pentanoat [CAS-Nr. 93778-31-5]:



851 mg (5.00 mmol) 4-Methyl-2-Oxopentansäure wurden in wenig Isopropanol vorgelegt und eine Lösung von 281 mg (5.00 mmol) KOH in Isopropanol über einen Zeitraum von 5 min. bei Raumtemperatur unter starkem Rühren zugegeben und noch 20 min weiter gerührt. Nach Ende der Reaktion wurde ein Teil des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer entfernt. Die verbleibende Lösung wurde im Eisbad auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt, das ausgefallene Salz abgesaugt und dreimal mit kaltem Diethylether gewaschen. Das erhaltene Produkt wurde unter Ölpumpenvakuum getrocknet. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein. Ausbeute 491 mg (58 %) farbloser Feststoff.

**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2.60 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 2.19-1.89 (m,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 0.92 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 6H).

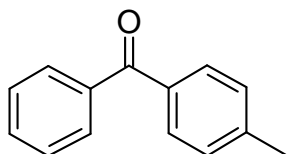
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (50 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) = 208.7 (C=O), 172.0 (COOK), 48.9 ( $\text{CH}_2$ ), 24.8 (CH), 22.4 ( $\text{CH}_3$ ).

**IR** (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2969 (m), 2957 (m), 2933 (w), 2915 (w), 2897 (w), 2873 (w), 1943 (w), 1845 (w), 1721 (vs), 1701 (m), 1617 (m), 1603 (s), 1467 (m), 1401 (m),

1367 (m), 1351 (w), 1286 (w), 1226 (w), 1180 (w), 1094 (w), 1062 (m), 954 (w), 854 (m), 842 (m), 810 (m), 724 (m), 662 (m), 636 (w), 614 (m), 510 (w).

**Analyse** für  $C_6H_9O_3K$ , (%): ber. C 42.84, H 5.39, gef. C 43.01, H 5.23.

4-Methylbenzophenon (**3aa**) [CAS-Nr. 134-84-9]:



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden 226 mg (1.20 mmol) Kaliumphenyloxoacetat mit 171.0 mg (122  $\mu$ l, 1.0 mmol) 4-Bromtoluol umgesetzt. Verwendetes Laufmittel: Hexan/Ethylacetat 80:20. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein. Ausbeute 163 mg (83 %) gelbes Öl. mp: 54 °C.

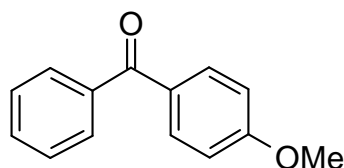
**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.75-7.81 (m, 2H), 7.71 (d,  $^3J(H,H)=8.2$  Hz, 2H), 7.52-7.58 (m, 1H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.26 (d,  $^3J(H,H)=7.8$  Hz, 2H), 2.42 (s, 3H).

**$^{13}C$ -NMR** (101 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 96.2, 143.0, 137.9, 134.8, 132.0, 130.1, 129.7, 128.8, 128.1, 21.5.

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%): = 196 (55) [ $M^+$ ], 181 (19), 119 (100), 105 (23), 91 (28), 77 (24).

**IR** (KBr):  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) = 2923 (vs), 2853 (m), 1651 (m), 1318 (m), 1280 (s), 1176 (m), 1072 (w), 1044 (w), 936 (w), 922 (w), 840 (w), 786 (w), 732 (m), 700 (m), 680 (w), 670 (w), 636 (w), 602 (w), 470 (w).

**Analyse** für  $C_{14}H_{12}O$ , (%): ber. C 85.68, H 6.16, gef. C 85.16, H 6.46.

4-Methoxybenzophenon (**3ab**) [CAS-Nr. 611-94-9]:

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden 226 mg (1.20 mmol) Kaliumphenyloxoacetat mit 187 mg (126  $\mu$ l, 1.00 mmol) 4-Bromanisol umgesetzt. Verwendetes Laufmittel: Hexan/Ethylacetat 80:20. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein. Ausbeute 173.1 mg (82 %) braunes Öl.

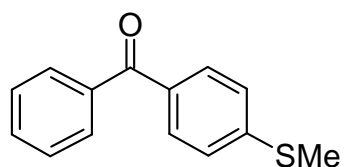
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.80 (d,  $^3J(\text{H,H})=8.9$  Hz, 2H), 7.73 (d,  $J=7.2$  Hz, 2H), 7.53 (t,  $J=7.3$  Hz, 1H), 7.44 (t,  $J=7.3$  Hz, 2H), 6.93 (d,  $^3J(\text{H,H})=8.9$  Hz, 2H), 3.84 (s, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 195.3, 163.2, 138.3, 132.4, 131.7, 130.1, 129.6, 128.1, 113.5, 55.3.

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%): = 212 (60) [ $\text{M}^+$ ], 136 (12), 135 (100), 105 (9), 77 (19), 51 (19).

**IR** (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2953 (m), 2923 (vs), 2851 (m), 1647 (vs), 1637 (m), 1597 (vs), 1577 (m), 1443 (w), 1318 (s), 1280 (s), 1260 (vs), 1170 (m), 1150 (m), 1112 (w), 1072 (w), 1024 (m), 1000 (w), 936 (w), 918 (w), 844 (m), 792 (w), 740 (m), 698 (s), 676 (w), 600 (m), 564 (w), 512 (w), 504 (w).

**Analyse** für  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_2$ , (%): ber. C 78.89, H 5.57, gef. C 79.23, H 5.69.

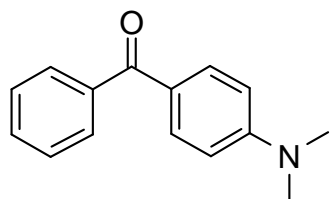
4-Methylsulfanylbenzophenon (**3ac**) [CAS-Nr. 23405-48-3]:

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden 226 mg (1.20 mmol) Kaliumphenyloxoacetat mit 203 mg (1.00 mmol) 4-Bromthioanisol umgesetzt. Verwendetes Laufmittel: Hexan/Ethylacetat 65:35. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein. Ausbeute 152 mg (67 %) gelblicher Feststoff.



- <sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.79-7.84 (m, 4H), 7.63 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.53 (t, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.35 (d, <sup>3</sup>*J*(H,H)=8.2 Hz, 2 H), 2.59 (s, 3H).
- <sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 195.7, 145.2, 137.8, 132.1, 130.6, 129.8, 128.2, 127.5, 124.7, 14.8.
- MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%): = 228 (98) [M<sup>+</sup>], 151 (100), 105 (21), 77 (42), 51 (19), 45 (17).
- IR** (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 2953 (w), 2923 (w), 1645 (vs), 1585 (vs), 1559 (m), 1445 (m), 1423 (w), 1399 (w), 1326 (m), 1312 (m), 1284 (vs), 1272 (vs), 1188 (w), 1176 (m), 1150 (w), 1088 (s), 934 (w), 920 (m), 834 (m), 788 (m), 730 (m), 720 (m), 696 (s), 660 (m), 630 (w), 570 (w), 494 (w), 476 (w).
- Analyse** für C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>OS, (%): ber. C 73.65, H 5.30, S 14.04, gef. C 73.45, H 6.03, S 14.82.

4-(*N,N*-Dimethylamino)benzophenon (**3ad**) [CAS-Nr. 530-44-9]:



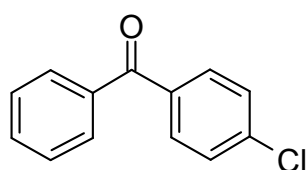
Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden 226 mg (1.20 mmol) Kaliumphenyloxoacetat mit 192 mg (1.00 mmol) 4-Brom-*N,N*-Dimethylanilin umgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde mit verdünnter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und dreimal mit 20 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bei 130 °C und 2·10<sup>-2</sup> mbar von flüchtigen Komponenten befreit. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie über Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> gereinigt. Verwendetes Laufmittel: Hexan/Ethylacetat 80:20. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein. Ausbeute 140 mg (59 %) gelblicher Feststoff.

- <sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.83 (d, <sup>3</sup>*J*(H,H)=8.6 Hz, 2H), 7.69 (d, <sup>3</sup>*J*(H,H)=7.6 Hz, 2H), 7.28 (d, <sup>3</sup>*J*(H,H)=7.1 Hz, 2H), 6.70 (d, <sup>3</sup>*J*(H,H)=8.5 Hz, 2H), 3.09 (s, 6H), 2.46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).
- <sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 194.7, 153.0, 141.5, 136.3, 132.4, 129.5, 128.5, 124.9, 110.4, 39.8, 21.4.
- MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%): = 239 (79) [M<sup>+</sup>], 238 (14), 149 (11), 148 (100), 119 (11), 91 (14).

**IR** (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2961 (s), 2924 (s), 2853 (s), 1601 (vs), 1322 (m), 1282 (m), 1262 (vs), 1100 (vs), 1066 (s), 1026 (s), 826 (m), 796 (vs), 742 (w), 702 (m), 634 (w), 594 (w), 510 (w), 478 (w).

**Analyse** für  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}$ , (%): ber. C 79.97, H 6.71, N 6.22 gef. C 80.19, H 6.57, N 6.47.

4-Chlorbenzophenon (**3ae**) [CAS-Nr. 134-85-0]:



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden 226 mg (1.20 mmol) Kaliumphenyloxoacetat mit 192 mg (1.00 mmol) 4-Bromchlorbenzol umgesetzt. Verwendetes Laufmittel: Hexan/Ethylacetat 80:20. Die spektroskopischen Daten stimmen

mit den Literaturdaten überein. Ausbeute 120 mg (56 %) gelblicher Feststoff.

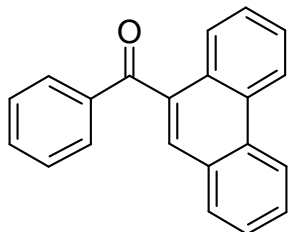
**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.73 (d,  $J=7.4$  Hz, 2H), 7.71 (d,  $^3J(\text{H,H})=8.4$  Hz, 2H), 7.55 (t,  $J=7.4$  Hz, 1H), 7.44 (t,  $J=7.7$  Hz, 2H), 7.40 (d,  $^3J(\text{H,H})=8.4$  Hz, 2H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 195.4, 138.9, 137.2, 135.9, 132.7, 131.5, 130.0, 128.7, 128.5.

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 216 (93) [ $\text{M}^+$ ], 139 (86), 111 (31), 105 (100), 77 (44), 51 (29), 50 (28).

**IR** (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2953 (w), 2923 (m), 2853 (m), 1649 (vs), 1585 (w), 1459 (w), 1399 (w), 1318 (w), 1302 (w), 1284 (m), 1146 (w), 1090 (m), 1068 (w), 1012 (w), 940 (w), 924 (w), 844 (m), 728 (m), 696 (s), 682 (w), 664 (w), 630 (w), 576 (w), 504 (w), 476 (w).

**Analyse** für  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{OCl}$ , (%): ber. C 72.07, H 4.19, gef. C 72.02, H 4.33.

9-Benzoylphenanthren (**3af**) [CAS-Nr. 1564-53-0]:

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden 226 mg (1.20 mmol) Kaliumphenyloxoacetat mit 257 mg (1.00 mmol) 9-Bromphenanthren umgesetzt. Verwendetes Laufmittel: Hexan/Ethylacetat 85:15. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein. Ausbeute 235 mg (83 %) gelblicher

Feststoff.

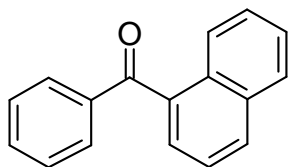
**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.73 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.68 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 8.24 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J*=8.4, 1.2 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.84 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.65-7.73 (m, 2H), 7.57-7.62 (m, 3H), 7.46 (t, *J*=7.8 Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 198.0, 138.4, 135.5, 133.6, 131.4, 130.8, 130.6, 130.2, 129.7, 129.5, 129.4, 128.7, 128.5, 127.4, 127.3, 126.8, 123.2, 122.9.

**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%): = 282 (100) [M<sup>+</sup>], 281 (56), 205 (61), 177 (24), 176 (23), 77 (37).

**IR** (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3055 (w), 2925 (w), 2851 (w), 1929 (w), 1653 (vs), 1617 (s), 1595 (m), 1447 (s), 1393 (w), 1316 (m), 1308 (m), 1252 (vs), 1208 (m), 1196 (m), 1174 (m), 1160 (w), 1060 (w), 1040 (w), 1024 (w), 882 (w), 844 (w), 748 (vs), 720 (s), 702 (s), 674 (m), 616 (w), 578 (w), 506 (w), 494 (w).

**Analyse** für C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>O, (%): ber. C 89.34, H 5.57, gef. C 89.97, H 5.57.

1-Benzoylnaphthalin (**3ag**) [CAS-Nr. 642-29-5]:

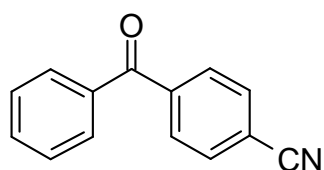
Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden 226 mg (1.20 mmol) Kaliumphenyloxoacetat mit 207 mg (139 µl, 1.00 mmol) 1-Bromnaphthalin umgesetzt. Verwendetes Laufmittel: Hexan/Ethylacetat 80:20. Die spektroskopischen Daten stimmen

mit den Literaturdaten überein. Ausbeute 191 mg (82 %) gelblicher Feststoff.

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.17 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.99 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.88-7.93 (m, 3H), 7.56-7.60 (m, 2H), 7.47-7.54 (m, 3H), 7.44 (t, *J*=7.7 Hz, 2H).

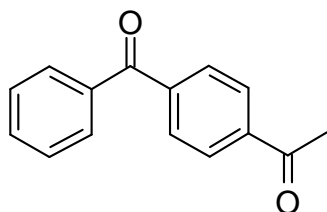
- $^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 198.0, 138.4, 136.4, 133.8, 133.4, 131.4, 131.1, 130.5, 128.6, 127.9, 127.4, 126.6, 125.8, 124.5.
- MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%): = 232 (100) [ $\text{M}^+$ ], 231 (74), 155 (92), 127 (59), 105 (32), 77 (55), 51 (32).
- IR** (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3065 (w), 2923 (m), 2853 (w), 1655 (vs), 1637 (m), 1629 (m), 1505 (w), 1457 (w), 1445 (w), 1314 (m), 1308 (m), 1286 (s), 1248 (s), 1204 (m), 1174 (m), 1156 (m), 1072 (w), 1038 (w), 1022 (w), 1014 (w), 1000 (w), 934 (w), 916 (m), 872 (w), 816 (m), 798 (s), 790 (s), 776 (s), 720 (s), 692 (s), 624 (m), 578 (w), 508 (w), 480 (w).
- Analyse** für  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}$ , (%): ber. C 87.90, H 5.21, gef. C 87.72, H 5.27.

4-Benzoylbenzonitril (**3ah**) [CAS-Nr. 1503-49-7]:



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden 226 mg (1.20 mmol) Kaliumphenyloxoacetat mit 182 mg (1.00 mmol) 1-Brombenzonitril umgesetzt. Verwendetes Laufmittel: Hexan/Ethylacetat 80:20. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein. Ausbeute 204 mg (99 %) gelblicher Feststoff.

- $^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.89 (d,  $^3J(\text{H,H})=8.4$  Hz, 2H), 7.79-7.82 (m, 4H), 7.66 (t,  $J=7.42$  Hz, 1H), 7.53 (t,  $J=7.8$  Hz, 2H).
- $^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 195.1, 141.2, 136.3, 133.4, 132.2, 130.3, 130.1, 128.7, 118.1, 115.7.
- MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%): = 207 (49) [ $\text{M}^+$ ], 130 (23), 105 (100), 102 (21), 77 (50), 51 (28), 51 (21).
- IR** (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3087 (w), 3061 (w), 2953 (w), 2923 (m), 2853 (w), 2227 (w), 1649 (vs), 1595 (w), 1445 (w), 1403 (w), 1312 (m), 1282 (s), 1144 (w), 1114 (w), 1072 (w), 1018 (w), 942 (w), 930 (w), 858 (m), 794 (w), 736 (w), 694 (s), 678 (w), 640 (w), 592 (w), 542 (w), 518 (w).
- Analyse** für  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{NO}$ , (%): ber. C 81.14, H 4.38, N 6.76 gef. C 80.41, H 4.31, N 6.48.

4-Acetylbenzophenon (**3ai**) [CAS-Nr. 53689-84-2]:

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden 226 mg (1.20 mmol) Kaliumphenyloxoacetat mit 199 mg (1.00 mmol) 1-Bromacetophenon umgesetzt. Verwendetes Laufmittel: Hexan/Ethylacetat 60:40. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein. Ausbeute 174 mg (78 %) gelbes

Öl.

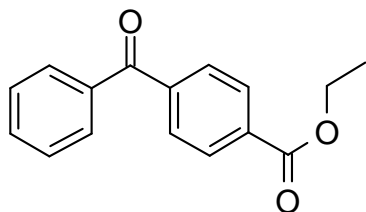
**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.99 (d, <sup>3</sup>*J*(H,H)=8.2 Hz, 2H), 7.79 (d, <sup>3</sup>*J*(H,H)=8.2 Hz, 2H), 7.74 (d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.54 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.43 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 197.6, 195.9, 141.3, 139.5, 136.9, 133.0, 130.1, 130.1, 128.5, 128.2, 26.9 (s, CH<sub>3</sub>).

**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%): = 224 (20) [M<sup>+</sup>], 210 (16), 209 (100), 147 (14), 105 (29), 77 (22), 50 (11).

**IR** (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3057 (w), 2921 (w), 1967 (w), 1923 (w), 1911 (w), 1889 (w), 1869 (w), 1689 (vs), 1655 (vs), 1595 (m), 1577 (m), 1497 (w), 1447 (m), 1419 (w), 1399 (m), 1316 (s), 1278 (vs), 1266 (s), 1182 (w), 1148 (w), 1072 (w), 1016 (w), 1000 (w), 960 (w), 930 (m), 850 (m), 794 (w), 736 (m), 698 (vs), 676 (m), 632 (w), 616 (w), 590 (w), 488 (w).

**Analyse** für C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>, (%): ber. C 80.34, H 5.39, gef. C 79.65, H 5.21.

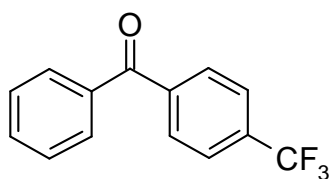
Ethyl-4-benzoylbenzoat (**3aj**) [CAS-Nr. 15165-27-2]:

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden 226 mg (1.20 mmol) Kaliumphenyloxoacetat mit 229 mg (160  $\mu$ l, 1.00 mmol) Ethyl-4-brombenzoat umgesetzt. Verwendetes Laufmittel: Hexan/Ethylacetat 80:20. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten

überein. Ausbeute 179 mg (70 %) braunes Öl.

- <sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.06 (d, <sup>3</sup>J (H,H)=8.2 Hz, 2H), 7.74 (d, <sup>3</sup>J (H,H)=8.2 Hz, 2H), 7.71 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.51 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.39 (t, J=7.8 Hz, 2H), 4.32 (q, <sup>3</sup>J (H,H)=7.0 Hz, 2H), 1.33 (t, J=7.2 Hz, 3H).
- <sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 195.8, 165.7, 141.1, 136.9, 133.5, 132.9, 130.1, 129.7, 129.4, 128.4, 61.4, 14.3.
- MS** (EI, 70 eV): m/z (%): = 254 (100) [M<sup>+</sup>], 209 (46), 181 (26), 177 (51), 149 (24), 105 (89), 77 (34).
- IR** (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3064 (w), 2981 (m), 2905 (w), 1717 (vs), 1661 (vs), 1597 (m), 1447 (m), 1405 (m), 1274 (vs), 1104 (vs), 1020 (m), 1002 (w), 940 (m), 926 (m), 870 (m), 852 (m), 770 (m), 714 (s), 698 (m), 658 (m), 618 (w), 504 (w).
- Analyse** für C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>, (%): ber. C 75.58, H 5.55, gef. C 75.22, H 5.68.

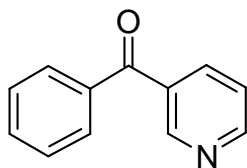
4-Trifluormethylbenzophenon (**3ak**) [CAS-Nr. 728-86-9]:



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden 226 mg (1.20 mmol) Kaliumphenyloxoacetat mit 229 mg (160 μl, 1.00 mmol) 4-Brombenzotrifluorid umgesetzt. Verwendetes Laufmittel: Hexan/Ethylacetat 80:20. Die spektroskopischen

Daten stimmen mit den Literaturdaten überein. Ausbeute 179 mg (72 %) gelbes Öl.

- <sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = (d, <sup>3</sup>J (H,H)=8.2 Hz, 2H), 7.76 - 7.83 (m, 2H), 7.73 (d, <sup>3</sup>J (H,H)=8.2 Hz, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.43 - 7.54 (m, 2H).
- <sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 195.4, 140.7 (d, J=1.5 Hz), 136.7, 133.0, 133.6 (q, <sup>2</sup>J (C,F)=32.7 Hz), 130.0, 130.0, 128.4, 125.3 (q, <sup>3</sup>J (C,F)=3.7 Hz), 123.6 (q, <sup>1</sup>J (C,F)=272.6 Hz).
- MS** (EI, 70 eV): m/z (%): = 250 (100) [M<sup>+</sup>], 173 (32), 145 (27), 105 (92), 77 (24), 51 (11).
- IR** (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3061 (w), 2929 (w), 1717 (w), 1653 (vs), 1597 (m), 1507 (w), 1447 (m), 1407 (m), 1330 (vs), 1312 (s), 1302 (s), 1280 (vs), 1168 (s), 1156 (s), 1134 (vs), 1120 (vs), 1110 (vs), 1066 (vs), 1016 (m), 942 (m), 924 (m), 858 (s), 750 (w), 716 (m), 698 (s), 656 (w), 600 (w), 486 (w), 466 (w).
- Analyse** für C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>OF<sub>3</sub>, (%): ber. C 67.20, H 3.63, gef. C 67.47, H 3.75.

3-Benzoylpyridin (**3al**) [CAS-Nr. 5424-19-1]:

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden 226 mg (1.20 mmol) Kaliumphenyloxoacetat mit 158 mg (98  $\mu$ l, 1.00 mmol) 3-Brompyridin umgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde mit verdünnter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung versetzt und dreimal mit 20 ml Ethylacetat extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bei 130 °C und  $2 \cdot 10^{-2}$  mbar von flüchtigen Komponenten befreit. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie über  $\text{Al}_2\text{O}_3$  gereinigt. Verwendetes Laufmittel: Hexan/Ethylacetat 80:20. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein. Ausbeute 104 mg (57 %) braunes Öl.

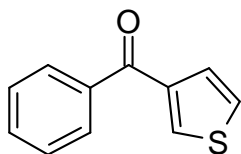
**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.91 (d,  $^4J(\text{H,H})=1.6$  Hz, 1H), 8.71 (dd,  $^3J(\text{H,H})=4.7$  Hz,  $^4J(\text{H,H})=1.3$  Hz, 1H), 8.02 (dt,  $^3J(\text{H,H})=7.9$  Hz,  $^4J(\text{H,H})=1.9$  Hz, 1H), 7.68-7.76 (m, 2H), 7.49-7.59 (m, 1H), 7.32-7.47 (m, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 194.5, 152.5, 150.6, 136.9, 136.5, 132.9, 129.7, 128.4, 123.1.

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%): 183 (84) [ $\text{M}^+$ ], 182 (36), 106 (25), 105 (100), 77 (44), 51 (35).

**IR** (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3057 (m), 1661 (vs), 1597 (m), 1583 (s), 1499 (w), 1447 (m), 1415 (m), 1330 (m), 1318 (m), 1284 (vs), 1196 (w), 1180 (w), 1156 (w), 1120 (w), 1076 (w), 1040 (w), 1026 (w), 1000 (w), 940 (w), 922 (m), 826 (w), 808 (w), 786 (w), 714 (s), 654 (m), 618 (w), 472 (w), 460 (m).

**Analyse** für  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}$ , (%): ber. C 78.67, H 4.95, N 7.65 gef. C 78.14, H 5.07, N 7.49.

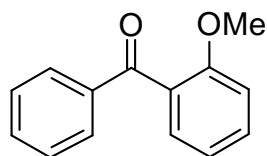
3-Benzoylthiophen (**3am**) [CAS-Nr. 6453-99-2]:

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden 226 mg (1.20 mmol) Kaliumphenyloxoacetat mit 163 mg (94  $\mu$ l, 1.00 mmol) 3-Bromthiophen umgesetzt. Verwendetes Laufmittel: Hexan/Ethylacetat 80:20. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten

überein. Ausbeute 94 mg (50 %) gelber Feststoff.

- <sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.91 (d, <sup>4</sup>J(H,H)=1.7 Hz, 1H, 7.83 (d, <sup>3</sup>J(H,H)=7.2 Hz, 2H), 7.52-7.61 (m, 2H), 7.47 (t, J=7.5 Hz, 2H), 7.36 (dd, <sup>3</sup>J(H,H)=5.1 Hz, <sup>4</sup>J(H,H)=3.1 Hz, 1H).
- <sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 189.8, 141.3, 138.6, 133.7, 132.2, 129.3, 128.5, 128.3, 126.1.
- MS** (EI, 70 eV): m/z (%): = 188 (100) [M<sup>+</sup>], 160 (7), 111 (96), 105 (43), 83(10), 77 (34), 51 (23).
- IR** (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3105 (w), 1645 (vs), 1635 (vs), 1507 (s), 1445 (m), 1409 (s), 1387 (s), 1276 (vs), 1178 (m), 1138 (m), 1074 (m), 968 (m), 858 (vs), 822 (s), 720 (vs), 638 (m), 630 (m).
- Analyse** für C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>OS, (%): ber. C 70.18, H 4.28, S 17.03 gef. C 71.10, H 4.56, S 16.87.

2-Methoxybenzophenon (**3an**) [CAS-Nr. 2553-04-0]:

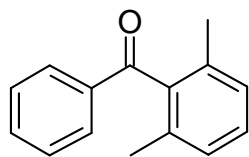


Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden 226 mg (1.20 mmol) Kaliumphenyloxoacetat mit 187 mg (124 μl, 1.00 mmol) 2-Bromanisol umgesetzt. Verwendetes Laufmittel: Hexan/Ethylacetat 80:20. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein. Ausbeute 147 mg (73 %) gelbes Öl.

- <sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.80-7.88 (m, 2H), 7.35-7.58 (m, 5H), 6.97-7.10 (m, 2H), 3.71 (s, 3H).
- <sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 196.2, 157.1, 137.6, 132.7, 131.7, 129.5, 129.3, 128.7, 128.0, 120.3, 111.3, 55.3 (s, CH<sub>3</sub>).
- MS** (EI, 70 eV): m/z (%): = 212 (74) [M<sup>+</sup>], 194 (30), 135 (100), 105 (35), 77 (51), 51 (31).
- IR** (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3061 (m), 3026 (m), 2942 (m), 2833 (w), 2038 (w), 1918 (w), 1665 (vs), 1597 (vs), 1581 (m), 1487 (s), 1461 (s), 1449 (m), 1435 (m), 1316 (s), 1294 (s), 1260 (vs), 1246 (vs), 1180 (m), 1162 (w), 1152 (m), 1110 (m), 1048 (w), 1024 (m), 926 (m), 806 (w), 756 (m), 702 (m), 636 (w), 564 (w).
- Analyse** für C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>, (%): ber. C 79.23, H 5.70, gef. C 78.96, H 5.95.



2,6-Dimethylbenzophenon (**3ao**) [CAS-Nr. 1139-60-2]:



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden 226 mg (1.20 mmol) Kaliumphenyloxoacetat mit 185 mg (134  $\mu$ l, 1.00 mmol) 2-Brom-m-xylool umgesetzt. Verwendetes Laufmittel: Hexan/Ethylacetat 80:20. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein. Ausbeute 55 mg (26 %) gelbes Öl.

**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.81-7.90 (m, 2H), 7.58-7.69 (m, 1H), 7.44-7.55 (m, 2H), 7.27-7.34 (m, 1H), 7.09-7.17 (m, 2H), 2.19 (s, 6H).

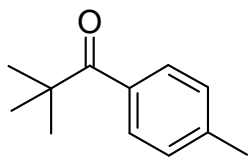
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 200.4, 139.7, 137.0, 134.1, 133.6, 129.4, 128.8, 128.7, 127.5, 19.4 (s,  $\text{CH}_3$ ).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%): = 210 (58) [ $\text{M}^+$ ], 209 (100), 195 (32), 194 (25), 133 (21), 105 (34), 77 (30).

**IR** (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3062 (w), 3025 (w), 2924 (m), 2857 (w), 1671 (vs), 1595 (m), 1581 (m), 1449 (m), 1425 (w), 1314 (m), 1272 (vs), 1248 (m), 1178 (w), 1166 (w), 1148 (w), 1088 (w), 1072 (w), 1026 (w), 926 (m), 772 (m), 708 (m), 688 (w), 680 (w), 640 (w), 600 (w), 552 (w).

**Analyse** für  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}$ , (%): ber. C 85.68, H 6.71, gef. C 85.45, H 6.47.

*tert*-Butyl-(4-tolyl)keton (**3ba**) [CAS-Nr. 30314-44-4]:



In einem ausgeheizten 100 ml Dreihalskolben wurden 5.05 g (30 mmol) Kalium-3,3,3-trimethylpyruvat, 104 mg (0.20 mmol) Bis(1,1,1,3,3,3-Hexafluoroacetacetonyl)-palladium und 430 mg (3.00 mmol) wasserfreies Kupfer(I)bromid unter Stickstoff vorgelegt und mit einer entgasten Lösung von 3.42 g (2.46 ml, 20 mmol), *para*-Bromotoluol 182.6 mg (0.6 mmol) Tris(*o*-tolyl)phosphin und 541 mg (3.0 mmol) 1,10-Phenanthrolin in NMP (36 ml) und Pyridin (8.5 ml) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 36 Stunden bei 170°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch Celite filtriert und der Rückstand dreimal mit 15 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten Filtrate wurden dreimal mit 50 ml 1 M HCl gewaschen. Jede Wasserphase wurde zweimal mit 25 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 100 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und

über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels bei vermindertem Druck wurde das Produkt bei  $105^\circ\text{C}$  und  $4 \cdot 10^{-3}$  mbar im Kugelrohr destilliert. Ausbeute 3.17 g (90 %) gelbes Öl.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = (d,  $^3J(\text{H,H})=8.2$  Hz, 2H), 7.11 (d,  $^3J(\text{H,H})=8.2$  Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.29 (s, 9H).

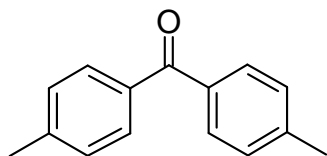
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 207.1, 140.9, 135.0, 128.3, 127.9, 43.5, 27.7, 20.9.

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%): = 176 (1) [ $\text{M}^+$ ], 120 (10), 119 (100), 91 (8), 65 (6), 57 (5).

**IR** (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2969 (s), 2931 (s), 2907 (m), 2871 (m), 1671 (vs), 1647 (w), 1637 (w), 1607 (s), 1569 (w), 1477 (m), 1459 (m), 1395 (w), 1365 (m), 1278 (s), 1196 (m), 1174 (s), 1034 (w), 962 (s), 828 (m), 788 (w), 754 (m), 646 (w), 636 (w), 568 (w), 470 (m).

**Analyse** für  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}$ , (%): ber. C 81.77, H 9.15, gef. C 81.56, H 9.03.

4,4'-Dimethylbenzophenon (**3ca**) [CAS-Nr. 611-97-2]:



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden 243 mg (1.20 mmol) Kalium-(4-Methylphenyl)-oxoacetat mit 171 mg (122  $\mu\text{l}$ , 1.00 mmol) 4-Bromtolulol umgesetzt. Verwendetes Laufmittel: Hexan/Ethylacetat 70:30. Die spektroskopischen

Daten stimmen mit den Literaturdaten überein. Ausbeute 151 mg (72 %) gelber Feststoff.

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.70 (d,  $^3J(\text{H,H})=7.9$  Hz, 4H), 7.26 (d,  $^3J(\text{H,H})=7.9$  Hz, 4H), 2.43 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ).

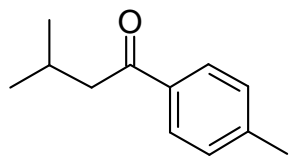
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 196.2, 142.9, 135.1, 130.1, 128.8, 21.6.

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%): = 210 (32) [ $\text{M}^+$ ], 120 (9), 119 (12), 91 (7), 89 (6).

**IR** (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2919 (w), 1647 (vs), 1607 (s), 1407 (m), 1312 (s), 1278 (vs), 1176 (m), 1076 (w), 1032 (m), 926 (m), 858 (m), 844 (m), 822 (m), 748 (m), 718 (m), 634 (w), 578 (w), 464 (w).

**Analyse** für  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}$ , (%): ber. C 85.68, H 6.71, gef. C 84.57, H 6.76.

Isobutyl-(4-tolyl)keton (**3da**) [CAS-Nr. 61971-91-3]:



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden 256 mg (1.50 mmol) Kalium-4-methyloxoalerat mit 171 mg (122  $\mu$ l, 1.00 mmol) 4-Bromtolulol über einen Zeitraum von 36 Stunden umgesetzt. Verwendetes Laufmittel: Hexan/Ethylacetat 80:20. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein. Ausbeute 122 mg (69 %) gelbes Öl.

**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.89 (d,  $^3J(\text{H,H})=8.2$  Hz, 2H), 7.28 (d,  $^3J(\text{H,H})=7.9$  Hz, 2H), 2.84 (d,  $^3J(\text{H,H})=6.8$  Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.21-2.42 (m,  $^3J(\text{H,H})=6.7$  Hz, 1H), 1.03 (d,  $^3J(\text{H,H})=6.7$  Hz, 6H).

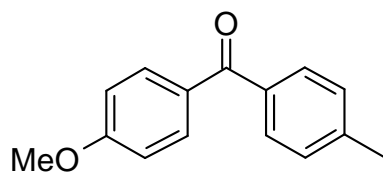
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 199.8, 143.5, 135.0, 129.1, 128.6, 128.2, 47.4, 25.2, 22.7, 21.5.

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%): = 176 (13) [ $\text{M}^+$ ], 134 (9), 120 (9), 119 (100), 91 (16), 65 (10).

**IR** (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2959 (vs), 2927 (vs), 2871 (s), 2375 (w), 1725 (vs), 1457 (s), 1286 (vs), 1276 (vs), 1178 (m), 1138 (s), 1124 (s), 1074 (m), 1040 (m), 946 (w), 808 (m), 784 (w), 756 (m), 720 (w), 570 (w), 512 (w), 494 (w).

**Analyse** für  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}$ , (%): ber. C 81.77, H 9.15, gef. C 81.45, H 9.07.

4-Methoxy-4'-methylbenzophenon (**3ea**) [CAS-Nr. 23886-71-7]:



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden 262 mg (1.20 mmol) Kalium-(4-methoxyphenyl)oxoacetat mit 171 mg (122  $\mu$ l, 1.00 mmol) 4-Bromtolulol umgesetzt. Verwendetes Laufmittel: Hexan/Ethylacetat 70:30. Die

spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein. Ausbeute 145 mg (64 %) gelber Feststoff.

**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.84 (d,  $^3J(\text{H,H})=8.8$  Hz, 2H), 7.71 (d,  $^3J(\text{H,H})=8.1$  Hz, 2H), 7.29 (d,  $^3J(\text{H,H})=8.0$  Hz, 2H), 6.98 (d,  $^3J(\text{H,H})=8.8$  Hz, 2H), 3.89 (s, 3 H), 2.45 (s, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 195.1, 162.9, 142.4, 135.4, 132.3, 130.3, 129.8, 128.7, 113.4, 55.3, 21.4.

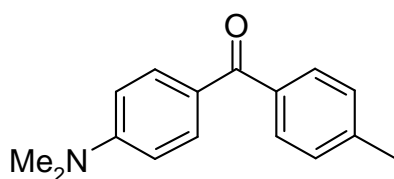
**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%): = 226 (63) [ $\text{M}^+$ ], 211 (14), 135 (100), 119 (23), 91 (19), 77 (26).

**IR** (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3429 (br), 2953 (w), 2923 (m), 2853 (w), 1645 (m), 1595 (vs), 1507 (w), 1499 (w), 1489 (w), 1457 (w), 1447 (w), 1316 (s), 1282 (m), 1260 (vs), 1168 (m), 1146 (m), 1114 (m), 1022 (m), 928 (m), 848 (m), 828 (w), 816 (w), 804 (w), 760 (m), 684 (w), 650 (w), 578 (m), 508 (w), 496 (w).

**Analyse** für  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_2$ , (%): ber. C 79.62, H 6.24, gef. C 79.08, H 6.15.

4-(*N,N*-Dimethylamino)-4'-methylbenzophenon (**3fa**)[CAS-Nr. 68587-15-5]:

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden 278 mg (1.20 mmol) Kalium-(4-(*N,N*-dimethylamino)-phenyl)-oxoacetat mit 171 mg (122  $\mu\text{l}$ , 1.00 mmol) 4-Bromtoluol umgesetzt. Die



Reaktionsmischung wurde mit verdünnter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung versetzt und dreimal mit 20 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über

Magnesiumsulfat getrocknet und bei 120 °C und  $2 \cdot 10^{-2}$  mbar von flüchtigen Komponenten befreit. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie über  $\text{SiO}_2$  gereinigt. Verwendetes Laufmittel: Hexan/Ethylacetat 60:40. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein. Ausbeute 140 mg (59 %) gelber Feststoff.

**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.83 (d,  $^3J(\text{H,H})=8.6$  Hz, 2H), 7.69 (d,  $^3J(\text{H,H})=7.6$  Hz, 2H), 7.28 (d,  $^3J(\text{H,H})=7.1$  Hz, 2H), 6.70 (d,  $^3J(\text{H,H})=8.5$  Hz, 2H), 3.09 (s, 6H), 2.46 (s, 3H).

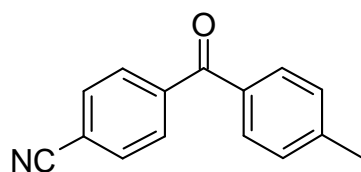
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 194.7, 153.0, 141.5, 136.3, 132.4, 129.5, 128.5, 124.9, 110.4, 39.8, 21.4.

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%): = 239 (79) [ $\text{M}^+$ ], 238 (14), 149 (11), 148 (100), 119 (14), 91 (14).

**IR** (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2913 (m), 2345 (w), 1929 (w), 1626 (s), 1603 (vs), 1587 (vs), 1373 (m), 1312 (s), 1284 (s), 1198 (m), 1172 (s), 1144 (m), 1068 (w), 926 (m), 836 (w), 826 (w), 808 (w), 758 (s), 680 (w), 650 (w), 630 (w), 572 (w), 506 (w), 482 (w).

**Analyse** für  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}$ , (%): ber. C 80.30, H 7.16, N 5.85 gef. C 80.24, H 6.93, N 5.94.

(4-Methylbenzoyl)benzonitril (**3ga**) [CAS-Nr. 35776-95-5]:



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden 256 mg (1.20 mmol) Kalium-(4-cyanophenyl)oxoacetat mit 171 mg (122  $\mu\text{l}$ , 1.00 mmol) 4-Bromtoluol umgesetzt.

Verwendetes Laufmittel: Hexan/Ethylacetat 65:35. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein. Ausbeute 212 mg (96 %) gelber Feststoff.

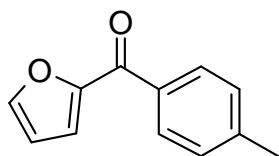
**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.77-7.92 (m, 4H), 7.73 (d,  $^3J(\text{H,H})=8.0$  Hz, 2H), 7.34 (d,  $^3J(\text{H,H})=7.9$  Hz, 2H), 2.49 (s, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 194.6, 144.3, 141.6, 133.6, 132.0, 130.2, 130.0, 129.2, 118.0, 115.3, 21.6.

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 221 (44) [ $\text{M}^+$ ], 130 (10), 119 (100), 102 (14), 91 (23), 65 (14).

**IR** (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3044 (w), 2923 (w), 2853 (w), 2229 (m), 1649 (vs), 1603 (s), 1403 (w), 1381 (w), 1314 (m), 1284 (s), 1176 (w), 1142 (w), 1042 (w), 1018 (w), 930 (w), 858 (w), 842 (w), 828 (w), 756 (m), 722 (w), 678 (w), 636 (w), 574 (w), 546 (w), 538 (w), 524 (w), 468 (w).

**Analyse** für  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}$ , (%): ber. C 81.43, H 5.01, N 5.90 gef. C 79.61, H 5.48, N 5.90.

2-Furyl-(4-tolyl)keton (**3ha**) [CAS-Nr. 13365-62-3]:

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden 214 mg (1.20 mmol) Kalium-2-furyloxoacetat mit 171 mg (122  $\mu$ l, 1.00 mmol) 4-Bromtolulol umgesetzt. Verwendetes Laufmittel: Hexan/Ethylacetat 85:15. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein. Ausbeute 94 mg (51 %) gelbes Öl.

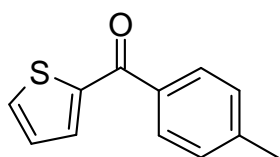
**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.92 (d,  $^3J(\text{H,H})=8.12$  Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.28-7.36 (d,  $^3J(\text{H,H})=7.3$  Hz, 2H), 7.23-7.27 (d,  $^3J(\text{H,H})=3.4$  Hz, 1H), 6.58-6.63 (m, 1H), 2.44 (s, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 182.3, 152.3, 146.9, 143.4, 134.4, 129.4, 129.0, 120.3, 112.1, 21.5

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%): = 186 (87) [ $\text{M}^+$ ], 171 (21), 158 (27), 119 (100), 95 (17), 91 (45), 65 (24).

**IR** (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3391 (w), 3137 (w), 2923 (w), 1639 (vs), 1605 (vs), 1463 (vs), 1391 (m), 1316 (s), 1302 (s), 1178 (vs), 1084 (m), 1030 (m), 1018 (m), 960 (w), 888 (m), 874 (w), 830 (w), 790 (w), 756 (s), 628 (w), 614 (w), 594 (w), 478 (w).

**Analyse** für  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_2$ , (%): ber. C 77.40, H 5.41, gef. C 77.93, H 5.47.

2-Thienyl-(4-tolyl)keton (**3ia**) [CAS-Nr. 6933-25-1]:

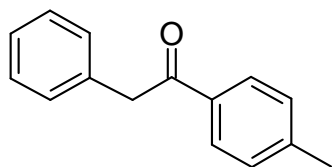
Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden 233 mg (1.20 mmol) Kalium-2-thienyloxoacetat mit 171 mg (122  $\mu$ l, 1.00 mmol) 4-Bromtolulol umgesetzt. Verwendetes Laufmittel: Hexan/Ethylacetat 85:15. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein. Ausbeute 90 mg (45 %) gelbes Öl.

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.77 (d,  $^3J(\text{H,H})=7.7$  Hz, 2H), 7.68 (d,  $^3J(\text{H,H})=4.6$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $^3J(\text{H,H})=3.3$  Hz, 1H), 7.28 (d,  $J=7.7$  Hz, 2H), 7.14 (t,  $J=4.0$  Hz, 1H), 2.42 (s, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 188.0, 143.8, 143.1, 135.4, 134.6, 133.9, 129.4, 129.2, 127.9, 21.7 (s,  $\text{CH}_3$ ).

- MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%): = 202 (100) [ $M^+$ ], 187 (57), 119 (96), 111 (55), 91 (45), 65 (26).
- IR** (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3083 (w), 2913 (w), 1935 (w), 1621 (vs), 1603 (vs), 1511 (m), 1441 (m), 1413 (vs), 1288 (vs), 1230 (m), 1180 (w), 1134 (w), 1082 (w), 1070 (w), 1052 (m), 1018 (w), 858 (w), 844 (m), 828 (m), 744 (m), 728 (s), 698 (m), 636 (w), 604 (w), 468 (w).
- Analyse** für  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{OS}$ , (%): ber. C 71.26 H 4.98, gef. C 71.74, H 5.06.

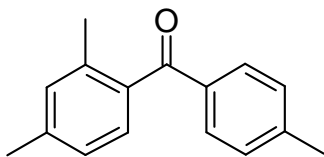
Benzyl-(4-tolyl)keton (**3ja**) [CAS-Nr. 2001-28-7]:



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden 252 mg (1.50 mmol) Kalium-4-methyloxovalerat mit 171 mg (122  $\mu\text{l}$ , 1.00 mmol) 4-Bromtolulol über einen Zeitraum von 36 Stunden umgesetzt. Verwendetes Laufmittel: Hexan/Ethylacetat 80:20.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein. Ausbeute 72 mg (34 %) gelbes Öl.

- $^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.97 (d,  $^3J(\text{H,H})=8.3$  Hz, 2H), 7.39-7.27 (m, 7H), 4.31 (s, 2H), 2.45 (s, 3H).
- $^{13}\text{C-NMR}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 197.2, 143.9, 134.8, 129.4, 129.3, 129.0, 128.8, 128.6, 126.8, 45.4, 21.6.
- MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%): = 211 (3) [ $\text{MH}^+$ ], 120 (9), 119 (100), 91 (18), 89 (5), 55 (12), 53 (4).
- IR** (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3027 (w), 2925 (w), 2903 (w), 2853 (w), 2667 (w), 1945 (w), 1683 (vs), 1603 (m), 1583 (w), 1451 (w), 1437 (w), 1419 (w), 1405 (w), 1334 (s), 1324 (m), 1292 (w), 1222 (m), 1198 (m), 1172 (s), 1072 (w), 1006 (w), 984 (w), 964 (w), 816 (s), 730 (vs), 696 (m), 616 (w), 570 (m), 558 (w), 480 (w), 464 (w).

2,4,4'-Trimethylbenzophenon (**3ka**) [CAS-Nr. 1641-68-5]:

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden 260 mg (1.20 mmol) Kalium-(2,4-dimethyl-phenyl)oxoacetat mit 171 mg (122  $\mu$ l, 1.00 mmol) 4-Bromtolulol umgesetzt. Verwendetes Laufmittel: Hexan/Ethylacetat 90:10. Die

spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein. Ausbeute 116 mg (52 %) gelbes Öl.

**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.75 (d,  $^3J(\text{H,H})=8.2$  Hz, 2H), 7.24-7.33 (m, 3H), 7.15 (s, 1 H), 7.09 (d,  $^3J(\text{H,H})=7.8$  Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 198.2, 143.6, 140.2, 136.9, 136.0, 135.6, 131.7, 130.2, 129.0, 128.8, 125.7, 21.6, 21.3, 19.9.

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%): = 224 (20) [ $\text{M}^+$ ], 223 (23), 210 (25), 209 (100), 194 (21).

**IR** (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3302 (w), 3027 (w), 2922 (m), 2865 (w), 2733 (w), 1923 (w), 1657 (vs), 1605 (vs), 1447 (m), 1407 (m), 1310 (s), 1296 (s), 1288 (s), 1272 (vs), 1182 (m), 1170 (m), 1152 (m), 1116 (w), 1038 (w), 1020 (w), 948 (m), 898 (m), 840 (m), 822 (m), 794 (w), 760 (s), 686 (m), 588 (m), 564 (w), 474 (m), 466 (m).

**Analyse** für  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}$ , (%): ber. C 85.68, H 7.19, gef. C 85.34, H 7.14.



### **4.2.3 Versuchsvorschriften zu Kapitel 3 „Katalytische decarboxylierende Kreuzketonisierung“**

#### **4.2.3.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften**

Methode A (Synthese der Arylalkylketone unter Variation der aromatischen Carbonsäure):

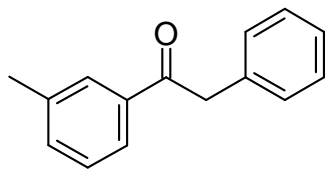
In einem ausgeheizten 20 ml Reaktionsgefäß wurden 11.8 mg (0.05 mmol) Magnetit Nanopulver (< 50 nm), (1.20 mmol) Arylcarbonsäure und 138 mg (1 mmol) Phenylelessigsäure eingewogen, je dreimal evakuiert, mit Stickstoff rückgefüllt und mit 2 ml entgastem Dowtherm A versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 15-30 min bei 200°C und dann 21 Stunden bei 250°C mit 500 upm gerührt. Nach Ende der Reaktion und Abkühlen auf Raumtemperatur wurden 8 ml einer 2:1 Mischung von Hexan und Diethylether, 1 ml konzentrierte HCl zugegeben und solange gerührt, bis eine homogene Lösung erhalten wurde. Die Reaktionsmischung wurde mit 20 ml Wasser versetzt und dreimal mit je 20 ml eines 2:1 Gemisches von Hexan und Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit halbkonzentrierter Natriumhydrogencarbonat Lösung und gesättigter Kochsalzlösung ausgeschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, Hexan / Ethylacetat Gradient) und das entsprechende Arylalkylketon isoliert.

Methode B (Synthese der Arylalkylketone unter Variation der aliphatischen Carbonsäure):

In einem ausgeheizten 20 ml Reaktionsvial wurden 16.5 mg (0.07 mmol) Magnetit Nanopulver (< 50 nm), 163 mg (1.20 mmol) 3-Methylbenzoesäure und 1 mmol aliphatische Carbonsäure eingewogen, je dreimal evakuiert, mit Stickstoff rückgefüllt und mit 2 ml entgastem Dowtherm A versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 15-30 min bei 200°C und dann 21 Stunden bei 280°C mit 500 upm gerührt. Die folgenden Arbeitsschritte sind identisch mit denen der Methode A.

### 4.2.3.2 Versuchsvorschriften und spektroskopische Daten

1-(3-Methylphenyl)-2-phenylethanon (**3aa**) [CAS-No. 95606-81-8]:



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift A wurden 138 mg (1.00 mmol) Phenyllessigsäure mit 163 mg (1.20 mmol) 3-Methylbenzoesäure umgesetzt. Verwendetes Laufmittel: Hexan/Ethylacetat 95:5. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein. Ausbeute 168 mg (80%) blassgelber Feststoff. mp: 62-65 °C.

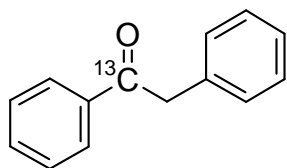
**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.81-7.92 (m, 2H), 7.25-7.43 (m, 7H), 4.29 (s, 2H), 2.42 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 197.6, 138.3, 136.6, 134.6, 133.7, 129.3 (2C), 128.9, 128.5 (2C), 126.7, 125.7, 45.3, 21.2.

**MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 211 (1) [M<sup>+</sup>], 120 (9), 119 (100), 91 (34), 65 (17), 63 (5), 50 (2).

**IR** (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3077 (m), 1717 (m), 1685 (vs), 1603 (m), 1585 (m), 1451 (m), 1437 (w), 1419 (m), 1278 (s), 1214 (w), 1198 (m), 1180 (w), 1160 (w), 1082 (w), 928 (w), 896 (w), 746 (m), 700 (w), 556 (w), 512 (w), 486 (w).

1,2-Diphenyl- 1-<sup>13</sup>C- ethanon (**3ba**) [CAS-No. 104917-39-7]:



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift A wurden 138 mg (1.00 mmol) Phenyllessigsäure mit 163 mg (1.20 mmol) <sup>13</sup>C-markierter Benzoessäure umgesetzt. Verwendetes Laufmittel: Hexan/Ethylacetat 95:5. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein. Ausbeute 135 mg (68%) farbloser Feststoff. mp: 53-54 °C.

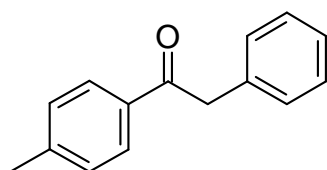
**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.06 (dd, *J* = 8.2, 3.7, 1.5 Hz, 2H), 7.43-7.63 (m, 3H), 7.25-7.42 (m, 5H), 4.32 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 197.4, 135.1 (d, *J* = 2.93 Hz), 133.6, 130.0 (2C), 129.9 (2C), 129.2 (2C), 129.1, 129.0 (2C), 127.1, 46.0 (d, *J* = 41.0 Hz).

**MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 198 (1) [M<sup>+</sup>], 106 (100), 91 (10), 77 (46), 65 (12), 51 (21).

**IR** (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2924 (vs), 2852 (m), 1915 (w), 1891 (w), 1681 (m), 1643 (vs), 1595 (m), 1448 (m), 1409 (w), 1332 (w), 1322 (m), 1292 (w), 1260 (w), 1214 (w), 1196 (m), 1164 (w), 1076 (w), 1026 (w), 980 (w), 938 (w), 922 (w), 900 (w), 752 (m), 728 (m), 700 (s), 688 (m), 662 (w), 558 (w), 478 (w).

1-(4-Methylphenyl)-2-phenylethanon (**3ca**) [CAS-No. 191346-48-2]:



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift A wurden 138 mg (1.00 mmol) Phenylelessigsäure mit 163 mg (1.20 mmol) 4-Methylbenzoesäure umgesetzt. Verwendetes Laufmittel: Hexan/Ethylacetat 85:15. Die spektroskopischen Daten stimmen

mit den Literaturwerten überein. Ausbeute 136 mg (65%) farbloser Feststoff. mp: 99-102 °C.

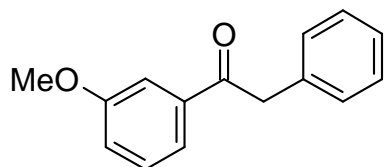
**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.94 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 7.28 (t,  $J$  = 8.3 Hz, 5H), 4.28 (s, 2H), 2.42 (s, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 197.3, 144.0, 134.7, 134.1, 129.4 (2C), 129.3 (2C), 128.7 (2C), 128.6 (2C), 126.8, 45.4, 21.6.

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 211 (2) [ $\text{M}^+$ ], 119 (100), 91 (33), 65 (21).

**IR** (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3027 (w), 2925 (w), 2903 (w), 2853 (w), 2667 (w), 1945 (w), 1683 (vs), 1603 (m), 1583 (w), 1451 (w), 1437 (w), 1419 (w), 1405 (w), 1334 (s), 1324 (m), 1292 (w), 1222 (m), 1198 (m), 1172 (s), 1072 (w), 1006 (w), 984 (w), 964 (w), 816 (s), 730 (vs), 696 (m), 616 (w), 570 (m), 558 (w), 480 (w), 464 (w).

1-(3-Methoxyphenyl)-2-phenylethanon (**3da**) [CAS-No. 62381-24-2]:

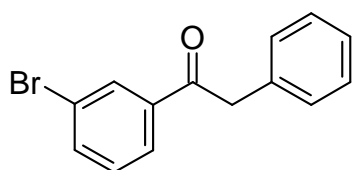


Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift A wurden 138 mg (1.00 mmol) Phenylelessigsäure mit 183 mg (1.20 mmol) 3-Methoxybenzoesäure umgesetzt.

Verwendetes Laufmittel: Hexan/Ethylacetat 85:15. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein. Ausbeute 165 mg (73%) farbloses Öl.

- <sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.58-7.74 (m, 2H), 7.30-7.48 (m, 6 H), 7.12-7.24 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.88 (s, 3H).
- <sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 197.3, 159.8, 137.9, 134.5, 129.5, 129.3 (2C), 128.6 (2C), 126.8, 121.2, 119.5, 112.8, 55.3, 45.5.
- MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 135 (100), 107 (22), 92 (10), 91 (10), 77 (17), 65 (6), 63 (8).
- IR** (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 2960 (br), 2672 (br), 1695 (vs), 1603 (s), 1583 (s), 1489 (m), 1465 (s), 1457 (s), 1429 (s), 1419 (m), 1310 (s), 1290 (vs), 1230 (s), 1178 (m), 1044 (m), 936 (m), 908 (m), 890 (w), 870 (w), 756 (s), 714 (m), 578 (w), 548 (w), 504 (w).

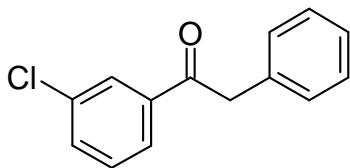
1-(3-Bromophenyl)-2-phenylethanon (**3ea**) [CAS-No. 40396-53-0]:



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift A wurden 138 mg (1.00 mmol) Phenylelessigsäure mit 241 mg (1.20 mmol) 3-Bromobenzoessäure umgesetzt. Verwendetes Laufmittel: Hexan/Ethylacetat 93:7. Die spektroskopischen Daten stimmen

mit den Literaturwerten überein. Ausbeute 190 mg (69%) gelber Feststoff. mp: 80-83 °C.

- <sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.18 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.37 (dt, *J* = 12.7, 7.6 Hz, 3H), 7.28-7.33 (m, 3H), 4.30 (s, 2H).
- <sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 196.1, 138.2, 135.9, 133.8, 131.5, 130.1, 129.3 (2C), 128.7 (2C), 127.0, 126.9, 122.9, 45.4.
- MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 185 (100), 183 (97), 157 (19), 155 (19), 91 (20), 76 (14), 65 (15).
- IR** (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 2923 (vs), 2852 (s), 1723 (vs), 1697 (vs), 1451 (m), 1437 (m), 1419 (m), 1288 (s), 1280 (s), 1258 (vs), 1122 (m), 1080 (w), 1068 (m), 1026 (w), 944 (w), 902 (w), 810 (w), 748 (m), 712 (w), 698 (w), 548 (w).

1-(3-Chlorophenyl)-2-phenylethanon (**3fa**) [CAS-No. 62482-45-5]:

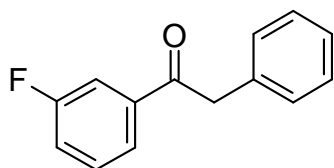
Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift A wurden 138 mg (1.00 mmol) Phenyllessigsäure mit 188 mg (1.20 mmol) 3-Chlorobenzoessäure umgesetzt. Verwendetes Laufmittel: Hexan/Ethylacetat 88:12. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein. Ausbeute 191 mg (83%) farbloser Feststoff. mp: 57-59 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.99 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.37-7.45 (m, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.24-7.30 (m, 3H), 4.27 (s, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 196.2, 138.2, 135.0, 134.0, 133.0, 129.9, 129.4 (2C), 128.8 (2C), 128.7, 127.1, 126.7, 45.6.

**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 233 (1) [M<sup>+</sup>], 141 (32), 139 (100), 113 (10), 111 (32), 91 (20), 75 (10), 65 (17).

**IR** (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 2924 (m), 2853 (w), 1953 (w), 1685 (vs), 1571 (w), 1451 (w), 1413 (m), 1322 (m), 1298 (w), 1278 (w), 1262 (w), 1214 (m), 1196 (m), 1074 (w), 1006 (w), 996 (w), 924 (w), 912 (w), 898 (w), 878 (w), 846 (w), 822 (w), 810 (w), 788 (m), 754 (m), 710 (s), 696 (m), 680 (m), 654 (w), 568 (w), 484 (w), 474 (w).

1-(3-Fluorophenyl)-2-phenylethanon (**3ga**) [CAS-No. 40281-50-3]:

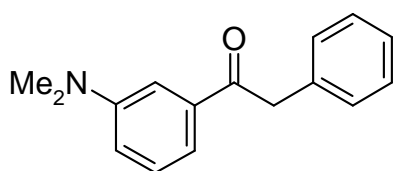
Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift A wurden 138 mg (1.00 mmol) Phenyllessigsäure mit 168 mg (1.20 mmol) 3-Fluorobenzoessäure umgesetzt. Verwendetes Laufmittel: Hexan/Ethylacetat 75:25. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein. Ausbeute 168 mg (78%) farbloser Feststoff. mp: 58-60 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.72-7.89 (m, 2H), 7.29-7.53 (m, 7H), 4.32 (s, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 196.1, 162.8 (d, *J* = 248 Hz), 138.6 (d, *J* = 5.9 Hz), 134.0, 130.2 (d, *J* = 7.7 Hz), 129.3 (2C), 128.6 (2C), 126.9, 124.2 (d, *J* = 3.3 Hz), 120.0 (d, *J* = 21.6 Hz), 115.1 (d, *J* = 22.3 Hz), 45.5.

<b>MS</b>	(EI, 70 eV): $m/z$ (%) = 215 (3) [ $M^+$ ], 124 (8), 123 (100), 95 (17), 91 (15), 75 (9), 65 (11).
<b>IR</b>	(KBr): $\nu$ ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3033 (m), 1953 (w), 1689 (vs), 1651 (m), 1589 (s), 1483 (m), 1443 (s), 1433 (s), 1411 (m), 1326 (s), 1270 (m), 1246 (vs), 1204 (m), 1166 (m), 1150 (m), 1076 (m), 1030 (w), 998 (w), 898 (m), 874 (m), 786 (s), 776 (m), 726 (s), 700 (s), 682 (m), 660 (m), 620 (w), 570 (w), 524 (w), 484 (w).

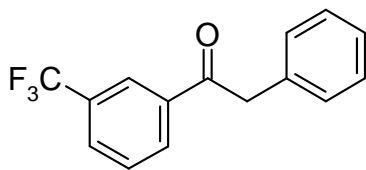
1-[3-(Dimethylamino)phenyl]-2-phenylethanon (**3ha**):



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift A wurden 138 mg (1.00 mmol) Phenylelessigsäure mit 198 mg (1.20 mmol) 3-(Dimethylamino)benzoesäure umgesetzt.

Nach Zugabe von HCl in der Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung mit verdünnter NaOH und  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung auf pH 8 eingestellt und danach extrahiert. Verwendetes Laufmittel: Hexan/Ethylacetat 75:25. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein. Ausbeute 102 mg (43%) gelber Feststoff. mp: 76-78 °C.

<b><math>^1\text{H-NMR}</math></b>	(400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ (ppm) = 7.28-7.40 (m, 7H), 6.94 (d, $J$ = 9.2 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.00 (s, 6H).
<b><math>^{13}\text{C-NMR}</math></b>	(100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ (ppm) = 198.3, 150.6, 137.3, 135.0, 129.4 (2C), 129.1, 128.6 (2C), 126.7, 117.1, 117.0, 111.8, 45.7, 40.5 (2C).
<b>MS</b>	(EI, 70 eV): $m/z$ (%) = 239 (50) [ $M^+$ ], 148 (100), 120 (45), 104 (11), 91 (20), 77 (13), 42 (13).
<b>IR</b>	(KBr): $\nu$ ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2924 (m), 1717 (m), 1677 (vs), 1597 (s), 1495 (m), 1449 (m), 1437 (m), 1351 (m), 1210 (m), 1176 (w), 1074 (w), 990 (w), 936 (w), 900 (w), 864 (w), 720 (w), 698 (w), 686 (w), 662 (w), 644 (w).
<b>HRMS</b>	( $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}$ , [ $M^+$ ]): ber. 239.1310; gef. 239.1303.

2-Penyl-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl] ethanon (**3ia**) [CAS-No. 1533-04-6]:

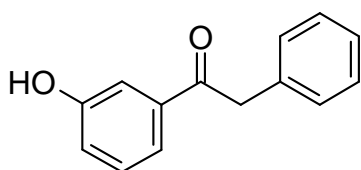
Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift A wurden 138 mg (1.00 mmol) Phenyllessigsäure mit 228 mg (1.20 mmol) 3-(Trifluoromethyl)benzoesäure umgesetzt. Verwendetes Laufmittel: Hexan/Ethylacetat 80:20. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein. Ausbeute 219 mg (83%) blassgelber Feststoff. mp: 67-69 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.28 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.25-7.29 (m, 3H), 4.31 (s, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 195.9, 136.7, 133.5, 131.5, 131.0 (q, *J* = 31.9, 33.3 Hz), 129.3 (q, *J* = 2.77, 4.16 Hz), 129.2 (2C), 129.1, 128.6 (2C), 126.9, 125.1 (q, *J* = 2.78, 4.16 Hz), 123.4 (q, *J* = 271.9, 273.3 Hz), 45.3.

**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 245 (4), 174 (9), 173 (100), 145 (23), 91 (10), 65 (8).

**IR** (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 2932 (m), 2557 (m), 1697 (vs), 1691 (vs), 1611 (s), 1421 (s), 1334 (vs), 1072 (vs), 922 (m), 730 (m), 712 (s), 694 (s), 654 (m), 480 (w).

1-(3-Hydroxyphenyl)-2-phenylethanon (**3ja**) [CAS-No. 332072-68-1]:

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift A wurden 138 mg (1.00 mmol) Phenyllessigsäure mit 166 mg (1.20 mmol) 3-Hydroxybenzoesäure umgesetzt. Verwendetes Laufmittel: Hexan/Ethylacetat 85:15. Die spektroskopischen

Daten stimmen mit den Literaturwerten überein. Ausbeute 57 mg (27%) farbloser Feststoff. mp: 109-110 °C.

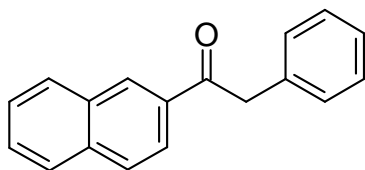
**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.57-7.61 (m, 2H), 7.32 (td, *J* = 7.7, 4.5 Hz, 3H), 7.24-7.28 (m, 3H), 7.04-7.08 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.27 (s, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 199.0, 156.4, 137.6, 134.1, 129.9, 129.4 (2C), 128.6 (2C), 126.9, 121.1, 121.0, 115.1, 45.5.

**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 213 (1) [M<sup>+</sup>], 121 (100), 93 (31), 91 (14), 65 (37), 63 (11).

**IR** (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3399 (s), 3083 (w), 2895 (w), 2706 (w), 2539 (w), 2429 (w), 1952 (w), 1903 (w), 1885 (w), 1875 (w), 1809 (w), 1677 (vs), 1593 (s), 1445 (vs), 1401 (m), 1332 (s), 1270 (s), 1218 (s), 1206 (s), 1172 (s), 1074 (m), 1046 (m), 1030 (w), 884 (s), 792 (m), 726 (s), 688 (s), 646 (m), 622 (m), 506 (w), 478 (w).

1-(2-Naphthyl)-2-phenylethanon (**3ka**) [CAS-No. 1762-15-8]:



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift A wurden 138 mg (1.00 mmol) Phenylelessigsäure mit 207 mg (1.20 mmol) 2-Naphthoesäure umgesetzt. Verwendetes Laufmittel: Hexan/Ethylacetat 88:12. Die spektroskopischen

Daten stimmen mit den Literaturwerten überein. Ausbeute 197 mg (80%) farbloser Feststoff. mp: 94-96 °C.

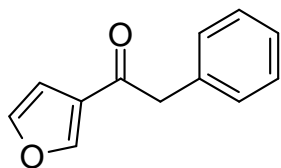
**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.63 (s, 1H), 8.17 (dd,  $J$  = 8.7, 1.5 Hz, 1H), 8.03 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.94 (t,  $J$  = 9.2 Hz, 2 H), 7.67 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.62 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 4.48 (s, 2H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 197.6, 135.6, 134.8, 134.0, 132.5, 130.4, 129.7, 129.6 (2C), 128.7 (2C), 128.6, 128.5, 127.8, 127.0, 126.9, 124.3, 45.5.

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 247 (1) [ $\text{M}^+$ ], 156 (13), 155(100), 127 (36), 91 (9), 77 (5), 65 (5).

**IR** (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3025 (m), 2927 (m), 2853 (w), 2279 (w), 1955 (w), 1677 (vs), 1653 (m), 1647 (w), 1639 (w), 1625 (w), 1595 (w), 1467 (w), 1451 (w), 1435 (w), 1405 (w), 1349 (w), 1324 (m), 1184 (m), 1152 (w), 1122 (m), 1072 (w), 994 (w), 860 (w), 824 (m), 742 (m), 728 (s), 696 (m), 648 (w), 632 (w), 566 (w), 558 (w), 474 (m).



2-Phenyl-1-(3-furyl) ethanon (**3la**) [CAS-No. 160560-18-9]:

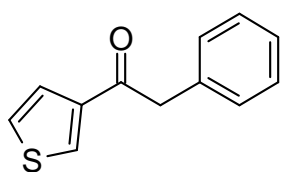
Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift A wurden 138 mg (1.00 mmol) Phenylelessigsäure mit 136 mg (1.20 mmol) Furan-3-carbonsäure umgesetzt. Verwendetes Laufmittel: Hexan/Ethylacetat 80:20. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein. Ausbeute 60 mg (32%) farbloser Feststoff. mp: 50-51 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.09 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.33-7.44 (m, 5H), 6.86 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 192.2, 147.6, 144.1, 134.3, 129.3 (2C), 128.7 (2C), 127.4, 127.0, 109.0, 47.6.

**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 186 (9) [M<sup>+</sup>], 157 (8), 95 (100), 91 (13), 65 (13).

**IR** (KBr): *v* (cm<sup>-1</sup>) = 3130 (m), 3060 (m), 3029(m), 2928 (m), 1717 (s), 1675 (vs), 1601 (m), 1509 (m), 1495 (m), 1453 (m), 1387 (m), 1328 (m), 1314 (m), 1154 (vs), 1088 (m), 1076 (m), 1042 (m), 1030 (m), 996 (m), 942 (w), 932 (w), 872 (w), 816 (w), 748 (w), 724 (s), 698 (s), 634 (w), 600 (w), 468 (w).

2-Phenyl-1-(3-thienyl) ethanon (**3ma**) [CAS-No. 146767-38-6]:

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift A wurden 138 mg (1.00 mmol) Phenylelessigsäure mit 154 mg (1.20 mmol) Thiophen-3-carbonsäure umgesetzt. Verwendetes Laufmittel: Hexan/Ethylacetat 88:12. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein. Ausbeute 129 mg (64%) farbloser Feststoff. mp: 91-92 °C.

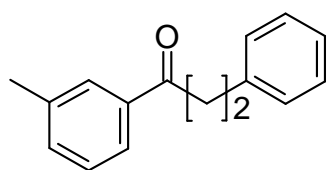
**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.18 (dd, *J* = 2.8, 1.3 Hz, 1H), 7.64-7.67 (m, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.33-7.39 (m, 4H), 4.26 (s, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 192.0, 142.0, 134.6, 132.8, 129.5 (2C), 128.8 (2C), 127.4, 127.1, 126.5, 47.0

**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 202 (3) [M<sup>+</sup>], 112 (7), 111 (100), 91 (18), 83 (9), 65 (11), 50 (4).

**IR** (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3105 (w), 2927 (w), 2901 (w), 1675 (vs), 1647 (w), 1637 (w), 1507 (w), 1495 (w), 1451 (w), 1409 (w), 1389 (w), 1371 (w), 1334 (w), 1316 (w), 1234 (w), 1172 (m), 1084 (w), 1072 (w), 1030 (w), 1012 (w), 1000 (w), 900 (w), 880 (w), 866 (w), 822 (w), 798 (m), 764 (w), 722 (m), 694 (w), 632 (w), 570 (w), 480 (w).

1-(3-Methylphenyl)-3-phenylpropan-1-on (**3ab**) [CAS-No. 54095-43-1]:



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift B wurden 138 mg (1.00 mmol) Phenylelessigsäure mit 150 mg (1.00 mmol) 4-Phenylpropionsäure umgesetzt. Verwendetes Laufmittel: Hexan/Ethylacetat 95:5. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein. Ausbeute 174 mg (78%) farbloses Öl.

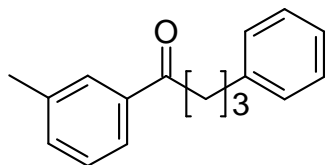
**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.84 (s, 1H), 7.82 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.31-7.43 (m, 6H), 7.28 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 3.34 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 3.13 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 199.2, 141.3, 138.2, 136.8, 133.6, 128.5, 128.4 (2C), 128.3 (2C), 128.2, 126.0, 125.1, 40.3, 30.1, 21.2.

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 224 (54) [ $\text{M}^+$ ], 119 (100), 105 (8), 91 (28), 65 (12).

**IR** (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3349 (w), 3062 (w), 3026 (m), 2921 (m), 2866 (m), 1949 (w), 1803 (w), 1685 (vs), 1603 (s), 1585 (s), 1453 (s), 1290 (vs), 1180 (vs), 1158 (vs), 980 (s), 834 (m), 768 (vs), 750 (vs), 742 (vs), 700 (vs), 660 (m), 558 (w), 512 (w).

1-(3-Methylphenyl)-3-phenylbutan-1-on (**3ac**) [CAS-No. 1089328-60-8]:



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift B wurden 138 mg (1.00 mmol) Phenylelessigsäure mit 166 mg (1.00 mmol) 4-Phenylbuttersäure umgesetzt. Verwendetes Laufmittel: Hexan/Ethylacetat 90:10. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein. Ausbeute 190 mg (80%) blassgelbes Öl.

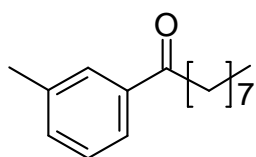
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.81 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.39 (m, 4H), 7.24-7.32 (m, 3H), 3.03 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.80 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.12-2.21 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 200.0, 141.6, 138.1, 137.0, 133.5, 128.4 (2C), 128.3, 128.2 (2C), 125.8 (2C), 125.1, 37.6, 35.1, 25.7, 21.2.

**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 239 (100) [M<sup>+</sup>], 161 (1), 134 (14), 119 (59), 91 (17), 65 (8).

**IR** (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3061 (w), 3025 (m), 2923 (m), 2861 (m), 1683 (vs), 1653 (m), 1603 (m), 1585 (m), 1453 (m), 1268 (m), 1252 (m), 1178 (m), 1158 (m), 1030 (w), 1000 (w), 784 (m), 746 (m), 700 (m), 690 (m), 660 (w), 620 (w), 594 (w), 564 (w), 494 (w).

1-(3-Methylphenyl) nonan-1-on (**3ad**):



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift B wurden 138 mg (1.00 mmol) Phenylelessigsäure mit 158 mg (176 µl, 1.00 mmol) Nonansäure umgesetzt. Verwendetes Laufmittel: Hexan/Ethylacetat 90:10. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten

überein. Ausbeute 199 mg (86%) gelber Feststoff.

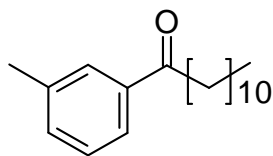
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.72-7.81 (m, 2H), 7.30-7.39 (m, 2H), 2.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.67-1.77 (m, 2H), 1.25-1.37 (m, 10H), 0.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 200.8, 138.3, 137.2, 133.5, 128.6, 128.4, 125.3, 38.7, 31.8, 29.5, 29.4, 29.2, 24.5, 22.6, 21.3, 14.1.

**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 233 (100) [M<sup>+</sup>], 141 (1), 134 (13), 119 (79), 91 (14), 65 (17).

**IR** (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3357 (w), 3028 (w), 2953 (s), 2925 (vs), 2854 (s), 1685 (vs), 1653 (w), 1603 (m), 1585 (m), 1487 (m), 1465 (m), 1457 (m), 1258 (m), 1240 (m), 1178 (m), 1160 (m), 1040 (w), 1000 (w), 866 (w), 784 (w), 750 (w), 738 (w), 690 (m), 660 (w), 610 (w), 464 (w).

**Analyse** für C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O, (%): ber. C 82.70, H 10.41, gef. C 82.61, H 10.40.

1-(3-Methylphenyl) dodecan-1-on (**3ae**) [CAS-No. 113809-03-3]:

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift B wurden 138 mg (1.00 mmol) Phenyllessigsäure mit 200 mg (1.00 mmol) Laurinsäure umgesetzt. Verwendetes Laufmittel: Hexan/Ethylacetat 93:7. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.

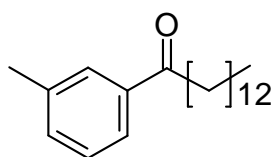
Ausbeute 235 mg (85%) farbloses Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.75 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.29-7.35 (m, 2H), 2.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.68-1.73 (m, 2H), 1.23-1.30 (m, 14H), 0.87 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 200.6, 138.1, 137.0, 133.5, 128.4, 128.3, 125.2, 38.6, 31.8, 29.6, 29.5, 29.4 (2C), 29.3, 29.2, 24.3, 22.6, 21.3, 14.0.

**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 274 (19) [M<sup>+</sup>], 147 (8), 135 (11), 134 (100), 119 (95), 91 (31), 65 (10).

**IR** (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3874 (w), 3784 (w), 3676 (w), 3393 (br), 2925 (vs), 2853 (s), 1687 (s), 1655 (w), 1603 (w), 1457 (m), 1262 (m), 1178 (m), 1160 (m), 1042 (w), 922 (w), 784 (w), 690 (w).

1-(3-Methylphenyl) tetradecan-1-on (**3af**):

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift B wurden 138 mg (1.00 mmol) Phenyllessigsäure mit 228 mg (1.00 mmol) Myristinsäure umgesetzt. Verwendetes Laufmittel: Hexan/ Ethylacetat 90:10.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein. Ausbeute 230 mg (76%) farbloses Öl.

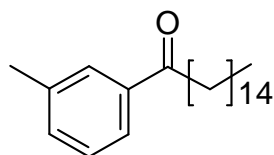
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.72 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.24-7.33 (m, 2H), 2.88 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.64-1.74 (m, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.15-1.45 (m, 20H), 0.84 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 200.4, 138.1, 137.1, 133.4, 128.4, 128.3, 125.2, 38.5, 31.9, 29.7, 29.6, 29.5 (2C), 29.4 (2C), 29.3, 29.2, 24.3, 22.6, 21.2, 14.0.

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 303 (60) [ $M^+$ ], 134 (20), 119 (100), 105 (4), 91 (12), 65 (6).

**Analyse** für  $C_{21}H_{34}O$ , (%): ber. C 83.38, H 11.33, gef. C 83.31, H 11.57.

1-(3-Methylphenyl) hexadecan-1-on (**3ag**) [CAS-No. 5775-30-4]:



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift B wurden 138 mg (1.00 mmol) Phenylelessigsäure mit 256 mg (1.00 mmol) Palmitinsäure umgesetzt. Verwendetes Laufmittel: Hexan/Ethylacetat 90:10. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.

Ausbeute 244 mg (74%) farbloser Feststoff. mp: 32-33 °C.

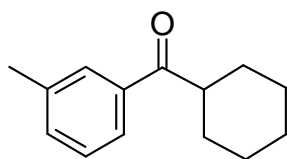
**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.71-7.80 (m, 2H), 7.30-7.38 (m, 2H), 2.93 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.67-1.76 (m, 2H), 1.24-1.32 (m, 24H), 0.87 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 3H).

**$^{13}C$ -NMR** (101 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 200.8, 138.3, 137.2, 133.6, 128.5, 128.4, 125.3, 38.7, 31.9, 29.8 (2C), 29.7 (2C), 29.6, 29.5, 29.4, 29.3 (2C), 29.2, 24.4, 22.7, 21.4, 14.1.

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 331 (16) [ $M^+$ ], 147 (8), 134 (100), 119 (62), 91 (32), 65 (10), 55 (9), 41 (11)

**IR** (KBr):  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) = 2923 (vs), 2851 (vs), 2639 (w), 1685 (s), 1653 (w), 1647 (w), 1639 (w), 1603 (w), 1585 (w), 1465 (w), 1437 (w), 1423 (w), 1411 (w), 1373 (w), 1286 (w), 1268 (w), 1252 (w), 1176 (w), 1160 (w), 1038 (w), 1000 (w), 986 (w), 974 (w), 916 (w), 860 (w), 786 (w), 772 (w), 754 (w), 718 (w), 690 (w), 660 (w), 539 (w), 471 (w).

Cyclohexyl(3-methylphenyl) methanon (**3ah**) [CAS- No. 3277-78-9]:



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift B wurden 138 mg (1.00 mmol) Phenylelessigsäure mit 128 mg (1.00 mmol) Cyclohexancarbonsäure über einen Zeitraum von 72 Stunden umgesetzt. Verwendetes Laufmittel: Hexan/Ethylacetat 88:12. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein. Ausbeute 107 mg (53%) farbloses Öl.

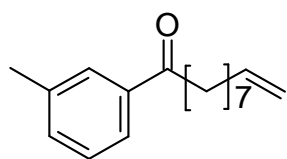
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.69-7.74 (m, 2H), 7.29-7.34 (m, 2H), 3.23 (tt, *J* = 11.2 Hz, 3.0 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.79-1.89 (m, 4H), 1.67-1.75 (m, 1H), 1.45-1.50 (m, 2H), 1.35-1.44 m, 2H), 1.20-1.30 (m, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 203.8, 138.2, 136.6, 133.3, 128.6, 128.3, 125.3, 45.6, 29.4 (2C), 25.9, 25.8 (2C), 21.2.

**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 202 (26) [M<sup>+</sup>], 147 (4), 119 (100), 91 (34), 83 (6), 65 (17), 55 (9).

**IR** (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 2927 (vs), 2853 (s), 2665 (w), 1679 (vs), 1601 (w), 1585 (w), 1449 (m), 1260 (s), 1160 (m), 1094 (m), 1028 (m), 802 (m), 764 (w), 718 (w), 662 (w).

1-(3-Methylphenyl) undec-10-en-1-on (**3ai**):

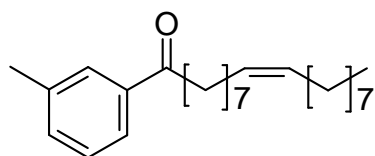


Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift B wurden 138 mg (1.00 mmol) Phenylelessigsäure mit 188 mg (206 µl, 1.00 mmol) 10-Undecensäure umgesetzt. Verwendetes Laufmittel: Hexan/Ethylacetat 90:10. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein. Ausbeute 131 mg (51%, Isomerengemisch,), farbloses Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.68-7.76 (m, 2H), 7.25-7.34 (m, 2H), 5.38-4.86 (m, 2H), 2.90 (t, *J* = 7.34 Hz, 2H), 2.30-2.40 (m, 3H), 2.01 (d, *J* = 6.65 Hz, 1H), 1.95 (s, 1H), 1.54-1.76 (m, 3H), 1.29 (s, 10H).

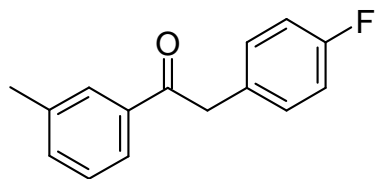
- $^{13}\text{C-NMR}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 200.5, 139.0, 138.2, 137.1, 133.4, 131.5, 130.7, 128.4, 128.3, 125.2, 124.5, 123.5, 114.0, 42.7, 38.5, 33.7, 32.5, 29.5, 29.4, 29.3, 29.3, 29.2, 29.1, 29.0, 28.9, 28.8, 28.7, 26.7, 24.3, 23.8, 21.2, 17.8, 12.6
- MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 258 (8) [ $\text{M}^+$ ], 160 (9), 134 (69), 120 (10), 119 (100), 91 (32), 65 (11).
- IR** (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3077 (m), 2927 (vs), 2921 (vs), 2853 (vs), 1685 (vs), 1639 (s), 1604 (m), 1586 (m), 1457 (s), 1437 (m), 1409 (w), 1367 (w), 1275 (m), 1252 (m), 1180 (s), 1160 (s), 994 (s), 910 (s), 784 (m), 772 (w), 690 (m), 660 (w).
- Analyse** für  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_3$ , (%): ber. C 83.67, H 10.14, gef. C 83.21, H 10.10.

1-(3-Methylphenyl)-(9Z)-octadecen-1-on (**3aj**):



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift B wurden 138 mg (1.00 mmol) Phenylelessigsäure mit 314 mg (354  $\mu\text{l}$ , 1.00 mmol) Ölsäure umgesetzt. Verwendetes Laufmittel: Hexan/Ethylacetat 94:6. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein. Ausbeute 248 mg (70%) farbloses Öl.

- $^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.77 (s, 1H), 7.75 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.29-7.35 (m, 2H), 5.36 (t,  $J$  = 5.5 Hz, 2H), 2.93 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.01-2.06 (m, 4H), 1.71-1.76 (m, 2H), 1.33-1.37 (m, 7H), 1.27-1.31 (m, 11H), 0.87-0.92 (m, 4H).
- $^{13}\text{C-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 200.2, 138.0, 136.9, 133.3, 129.7, 129.5, 128.3, 128.2, 125.1, 38.4, 32.5, 31.8, 29.7 (2C), 29.4, 29.3 (3C), 29.1, 27.2, 27.1, 24.2, 22.6, 21.1, 14.0.
- MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 365 (23) [ $\text{M}^+$ ], 158 (13), 147 (24), 134 (86), 119 (100), 91 (44), 55 (14).
- IR** (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3916 (w), 3802 (w), 3415 (br), 2927 (vs), 2855 (vs), 1733 (s), 1709 (s), 1687 (vs), 1597 (m), 1463 (s), 1449 (s), 1214 (s), 752 (m), 724 (m), 692 (m), 658 (w), 604 (w), 570 (w).
- Analyse** für  $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}$ , (%): ber. C 84.21, H 11.31, gef. C 84.12, H 11.33.

2-(4-Fluorophenyl)-1-(3-methylphenyl) ethanon (**3ak**) [CAS-No. 912339-56-1]:

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift B wurden 138 mg (1.00 mmol) Phenylelessigsäure mit 154 mg (1.00 mmol) 4-Fluorophenylelessigsäure bei 270°C umgesetzt.

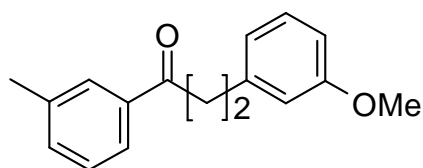
Verwendetes Laufmittel: Hexan/Ethylacetat 90:10. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein. Ausbeute 172 mg (76%) farbloser Feststoff. mp: 95-96 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.77-7.86 (m, 2H), 7.32-7.42 (m, 2H), 7.21 (dd, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.01 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 2.41 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 197.5, 161.8 (d, *J* = 245 Hz), 138.5, 136.5, 134.0, 131.0, 130.9, 130.2 (d, *J* = 2.78 Hz), 129.0 (2C), 128.5, 125.7, 115.4 (d, *J* = 22.2 Hz), 44.5, 21.4.

**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 229 (5) [M<sup>+</sup>], 119 (100), 109 (13), 91 (21), 65 (17).

**IR** (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 2931 (w), 2901 (w), 1923 (w), 1907 (w), 1895 (w), 1677 (vs), 1647 (w), 1599 (w), 1583 (w), 1509 (s), 1489 (w), 1326 (m), 1248 (w), 1216 (m), 1182 (m), 1168 (w), 1156 (w), 1092 (w), 1012 (w), 1000 (w), 862 (w), 840 (w), 826 (m), 790 (s), 690 (m), 656 (w), 636 (w), 534 (w), 516 (w), 502 (w), 464 (w).

3-(4-Methoxyphenyl)-1-(3-methylphenyl) propan-1-on (**3al**) [CAS-No. 898775-49-0]:

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift B wurden 138 mg (1.00 mmol) Phenylelessigsäure mit 180 mg (1.00 mmol) 3-(4-Methoxyphenyl)-propansäure umgesetzt.

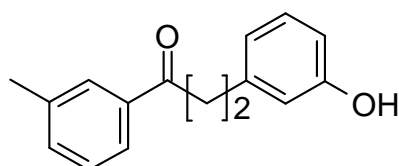
Verwendetes Laufmittel: Hexan/Ethylacetat 90:10. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein. Ausbeute 150 mg (59%) farbloses Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.74-7.82 (m, 2H), 7.31-7.40 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.01 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H).



- $^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 199.4, 157.9, 138.3, 136.8, 133.7, 133.3, 129.3 (2C), 128.5, 128.4, 125.2, 113.8 (2C), 55.1, 40.7, 29.2, 21.3.
- MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 254 (72) [ $\text{M}^+$ ], 135 (17), 121 (100), 119 (68), 108 (15), 91 (37), 65 (16).
- IR** (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2951 (s), 2929 (s), 2834 (s), 1683 (vs), 1609 (vs), 1583 (s), 1511 (vs), 1248 (vs), 1178 (vs), 1158 (vs), 1036 (vs), 826 (vs), 812 (s), 782 (s), 766 (s), 690 (s), 654 (m), 548 (m), 520 (w).

3-(4-Hydroxyphenyl)-1-(3-methylphenyl) propan-1-on (**3am**):



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift B wurden 138 mg (1.00 mmol) Phenyllessigsäure mit 166 mg (1.00 mmol) 3-(4-Hydroxyphenyl)-propansäure umgesetzt.

Verwendetes Laufmittel: Hexan/Ethylacetat 80:20. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein. Ausbeute 99 mg (41%) farbloses Öl.

- $^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.74-7.80 (m, 2H), 7.31-7.39 (m, 2H), 7.09 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 6.81 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 3.26 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 3.00 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H).
- $^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 200.7, 154.2, 138.4, 136.7, 133.9, 132.8, 129.4 (2C), 128.6, 128.4, 125.3, 115.4 (2C), 40.7, 29.4, 21.2
- MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 240 (55) [ $\text{M}^+$ ], 120 (20), 119 (100), 107 (37), 91 (59), 77 (19), 65 (23).
- IR** (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3418 (vs), 3037 (w), 3023 (w), 2953 (w), 2927 (w), 2895 (w), 2559 (w), 2175 (w), 2081 (w), 1967 (w), 1909 (w), 1881 (w), 1677 (vs), 1653 (w), 1609 (m), 1593 (w), 1583 (w), 1513 (s), 1443 (m), 1379 (w), 1353 (m), 1300 (m), 1286 (m), 1258 (m), 1218 (s), 1200 (m), 1184 (m), 1170 (m), 1084 (w), 1000 (w), 980 (w), 848 (w), 832 (m), 810 (w), 796 (m), 772 (m), 688 (w), 618 (w), 546 (w), 488 (w), 464 (w).
- HRMS** ( $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2$ , [ $\text{M}^+$ ]): ber. 240.1150; gef. 240.1154.

## 5 Anhang

### 5.1 Abkürzungsverzeichnis

acac	Acetylacetonat
Ar	Aryl
9-BBN	9-Borabicyclo(3.3.1)nonan
CHN	Kohlenstoff-, Wasserstoff-, Stickstoff-Elementaranalyse
Cy	Cyclohexyl
$\delta$	chemische Verschiebung in der Kernresonanzspektroskopie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DSC	Disuccinimidylcarbonat
EI	Elektronenstoß Ionisation
Et	Ethyl
EtOH	Ethanol
GC	Gaschromatographie
GCMS	Gaschromatographie mit massenspektrometrischem Detektor
HOBt	1-Hydroxy-Benzotriazol
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography, Hochdruck-Flüssigchromatographie
<i>i</i> -Pr	Isopropyl
IR	Infrarot-Spektroskopie
Kat.	Katalysator
L	Ligand, z. B. Triphenylphosphin
M	Metall
Me	Methyl
MPLC	Medium Pressure Liquid Chromatography, Flüssigchromatographie bei mittleren Drücken

---

MS	Massenspektrometrie
<i>m</i> -Tol	<i>meta</i> -Tolyl
NMR	Nuclear magnetic Resonance, kernmagnetische Resonanzspektroskopie
n	ganze Zahl
NMP	<i>N</i> -Methylpyrrolidon
NHS	<i>N</i> -Hydroxysuccinimid
ppm	Parts per Million
Ph	Phenyl
PMHS	Polymethylhydrosiloxan
PTFE	Polytetrafluorethylen
Py	Pyridyl
R	Alkyl- oder Arylrest
RT	Raumtemperatur
<i>t</i>	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
TOF	turnover frequency: mol Produkt / (mol Katalysator · h)
Tol	Tolyl
TON	turnover number: mol Produkt / mol Katalysator
UV	Ultraviolett
X	Halogen

## 5.2 Literaturverzeichnis

- <sup>1</sup> P. Glöckner, T. Jung, S. Struck, *Radiation Curing: Coating and Printing Inks*, **2008**, 44.
- <sup>2</sup> P. Meredith, J. Riesz, *Photochem. Photobiol.*, **2004**, 79, 211 – 216.
- <sup>3</sup> J. Wang, *Handbook of Engineering and Speciality Thermoplastics: Polyethers and Polyesters*, **2011**, 3.
- <sup>4</sup> S. Swier, Y. S. Chun, J. Gasa, M. T. Shaw, R. A. Weiss, *Polym. Eng. Sci.*, **2005**, 45, 1081 – 1091.
- <sup>5</sup> S. Gobbi, A. Cavalli, M. Negri, K. E. Schewe, F. Belluti, L. Piazzzi, R. W. Hartmann, M. Recanatini, A. Bisi, *J. Med. Chem.*, **2007**, 50, 3420 – 3422.
- <sup>6</sup> W. Zhao, X. Feng, S. Ban, W. Lin, Q. Li, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 20, 4132 – 4134.
- <sup>7</sup> V. Hamplova, A. Bubnov, M. Kaspar, V. Novotna, M. Glogarova, *Liq. Cryst.*, **2003**, 30, 493 – 497.
- <sup>8</sup> R. K. Lota, M. S. Olusanjo, S. Dhananib, C. P. Owena, S. Ahmeda, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **2008**, 111, 128 – 137.
- <sup>9</sup> D. L. Boger, H. Sato, A. E. Lerner, M. P. Hedrick, R. A. Fecik, H. Miyauchi, G. D. Wilkie, B. J. Austin, M. P. Patricelli, B. F. Cravatt, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2000**, 97, 5044 – 5049.
- <sup>10</sup> K. Hisler, R. Tripoli, J. A. Murphy, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 6293 – 6295.
- <sup>11</sup> a) K. Hoesch, *Chem. Ber.*, **1915**, 48, 1122 – 1132.  
b) J. Houben, *Chem. Ber.*, **1926**, 59, 2878 – 2891.
- <sup>12</sup> a) J. U. Nef, *Liebigs Ann. Chem.* **1894**, 280.  
b) W. E. Noland, *Chem. Rev.*, **1955**, 55, 137 – 155.
- <sup>13</sup> P. Ceccherelli, M. Curini, M. C. Marcotullio, F. Epifano, O. Rosati, *Synth. Commun.*, **1998**, 28, 3057 – 3064.
- <sup>14</sup> V. Jäger, H. G. Viehe, *Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl)*, **1977**, Band. V/2a.
- <sup>15</sup> Y. Fukuda, K. Utimoto, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 3729 – 3731.
- <sup>16</sup> S. P. Nolan, N. Marion, R. S. Ramón, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 448 – 449.
- <sup>17</sup> C. Harries, *Liebigs Ann. Chem.*, **1905**, 343, 311 – 344.
- <sup>18</sup> R. Criegee, *Angew. Chem.*, **1975**, 87, 765 – 771.
- <sup>19</sup> B. B. Corson, R. A. Dodge, S. A. Harris, R. K. Hazen, *Org. Synth.*, **1928**, 8, 68.

- <sup>20</sup> K. L. Tuck, A. Saldanha, L. M. Birch, A. G. Smith, C. Abell, *Org. Biomol.Chem.*, **2006**, 4, 3598 – 3610.
- <sup>21</sup> E. E. Blaise, M. Maire, *Compt. Rend.*, **1907**, 145, 73.
- <sup>22</sup> R. Reich, *Compt. Rend.*, **1923**, 177, 322 – 324.
- <sup>23</sup> H. Gilman, J. M. Straley, *Rec. Trav. Chim.*, **1936**, 55, 821 – 834.
- <sup>24</sup> H. Gilman, R. G. Jones, L. A. Woods, *J. Org. Chem.*, **1952**, 17, 1630 – 1634.
- <sup>25</sup> G. M. Whitesides, C. P. Casey, J. San Filippo, E. J. Panek, *Trans. N. Y. Acad. Sci.*, **1967**, 29, 572 – 574.
- <sup>26</sup> E. J. Corey, G. H. Posner, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 3911 – 3912.
- <sup>27</sup> H. G. Posner, C. E. Whitten, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 4647 – 4650.
- <sup>28</sup> a) B. H. Lipshutz, S. Sengupta, *Org. React.*, **1992**, 41, 135 – 631.  
b) R. J. K. Taylor, Ed.: “Organocopper Reagents: A Practical Approach”, *Oxford University Press: UK*, **1994**.
- <sup>29</sup> S. M. Weinreb, S. Nahm, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 3815 – 3818.
- <sup>30</sup> C. S. Marvel, W. M. Sperry, *Org. Synth.*, **1928**, 8, 26.
- <sup>31</sup> a) P. H. Gore, *Chem. Rev.*, **1955**, 55, 229 – 281.  
b) C. W. Schellhammer, *Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl)*, **1973**, Band VII/2a, 15 – 379.
- <sup>32</sup> K. Fries, G. Fink, *Chem. Ber.*, **1908**, 41, 4271 – 4284.
- <sup>33</sup> H. Gilman, P. R. van Ess, *J. Am. Chem. Soc.*, **1933**, 55, 1258 – 1261.
- <sup>34</sup> D. Greif, D. Riedel, A. Feindt, M. Pulst, *J. prakt. Chem.*, **1995**, 337, 34 – 37.
- <sup>35</sup> B. Tollens, R. Fittig, *Liebigs Ann. Chem.*, **1864**, 303 – 323.
- <sup>36</sup> C. F. Koelsch, A. G. Whitney, *J. Org. Chem.*, **1941**, 6, 795 – 803.
- <sup>37</sup> F. Ullmann, J. Bielecki, *Chem. Ber.*, **1901**, 34, 2174 – 2185.
- <sup>38</sup> R. D. Stephens, C. E. Castro, *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 3313 – 3315.
- <sup>39</sup> N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Commun.*, **1979**, 19, 866 – 867.
- <sup>40</sup> A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.*, **1985**, 57, 1749 – 1758.
- <sup>41</sup> N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 2457 – 2483.
- <sup>42</sup> D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 4992 – 4998.
- <sup>43</sup> K. Tamao, K. Sumitami, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 4374 – 4376.
- <sup>44</sup> A. O. King, N. Okukado, E.-I. Negishi, *Chem. Commun.*, **1977**, 683.
- <sup>45</sup> a) M. Haddach, J. R. McCarthy, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 3109 – 3112.  
b) N. A. Bumagin, D. N. Korolev, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 3057 – 3060.

- <sup>46</sup> L. J. Gooßen, K. Gosh, *Angew. Chem.*, **2001**, *113*, 3566 – 3568; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 3458 – 3460.
- <sup>47</sup> L. J. Gooßen, K. Gosh, *J. Eur. Org. Chem.*, **2002**, 3254 – 3267.
- <sup>48</sup> L. J. Gooßen, K. Gosh, *Chem. Commun.*, **2001**, 2084 – 2085.
- <sup>49</sup> L. J. Gooßen, L. Winkel, A. Döhring, K. Ghosh, J. Paetzold, *Synlett*, **2002**, *8*, 1237 – 1240.
- <sup>50</sup> H. Tatamidani, F. Kakiuchi, N. Chatani, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 3597 – 3599.
- <sup>51</sup> L. S. Liebeskind, J. Srogl, C. Savarin, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 3229 – 3231.
- <sup>52</sup> L. S. Liebeskind, J. Srogl, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 11260 – 11261.
- <sup>53</sup> L. S. Liebeskind, Y. Yu, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 3554 – 3557.
- <sup>54</sup> H. Tokuyama, S. Yokoshima, T. Yamashita, T. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 3189 – 3192.
- <sup>55</sup> T. Shimizu, M. Seki, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 5099 – 5101.
- <sup>56</sup> A. Takemiya, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 14800 – 14801.
- <sup>57</sup> a) E. G. R. Ardagh, A. D. Bbarbour, G. E. McClellan, E. W. McBride, *Ind. Eng. Chem.*, **1924**, *16*, 1133 – 1139.  
b) L. F. Goodwin, E. T. Sterne, *Ind. Eng. Chem.*, **1920**, *12*, 240 – 243.
- <sup>58</sup> L. Ruzicka, M. Stoll, H. Schinz, *Helv. Chim. Ac.*, *9*, 249 – 264.
- <sup>59</sup> a) H. D. Dakin, R. West, *J. Biol. Chem.*, **1928**, *78*, 91 – 105.  
b) H. D. Dakin, R. West, *J. Biol. Chem.*, **1928**, *78*, 745.  
c) H. D. Dakin, R. West, *J. Biol. Chem.*, **1928**, *78*, 757.
- <sup>60</sup> K. Tran, D. Bickar, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 6640 – 6643.
- <sup>61</sup> L. J. Gooßen, G. Deng, L. M. Levy, *Science*, **2006**, *313*, 662 – 664.
- <sup>62</sup> L. J. Gooßen, B. Zimmermann, T. Knauber, *Angew. Chem.*, **2008**, *120*, 7211 – 7214; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 7103 – 7106.
- <sup>63</sup> a) L. J. Gooßen, N. Rodriguez, C. Linder, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 15248 – 15249.  
b) L. J. Gooßen, C. Linder, N. Rodriguez, P. P. Lange, *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 9336 – 9349.
- <sup>64</sup> L. J. Gooßen, N. Rodriguez, P. P. Lange, C. Linder, *Angew. Chem.*, **2010**, *122*, 1129 – 1132; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 1111 – 1114.
- <sup>65</sup> L. J. Gooßen, B. Zimmermann, C. Linder, N. Rodriguez, P. P. Lange, J. Hartung, *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, *351*, 2667 – 2674.
- <sup>66</sup> a) L. J. Gooßen, C. Linder, N. Rodriguez, P. P. Lange, A. Fromm, *Chem. Commun.*, **2009**, 7173 – 7175.  
b) L. J. Gooßen, N. Rodriguez, C. Linder, P. P. Lange, A. Fromm, *ChemCatChem*, **2010**, *2*, 430 – 442.
- <sup>67</sup> L. J. Gooßen, P. P. Lange, N. Rodriguez, C. Linder, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 3906 – 3909.

- <sup>68</sup> F. Rudolphi, *Dissertation*, **2010**, 51 – 119.
- <sup>69</sup> a) K. Nagayama, F. Kawataka, M. Sakamoto, I. Shimizu, A. Yamamoto, *Chem. Lett.*, **1995**, 367 – 368.
- b) K. Nagayama, I. Shimizu, A. Yamamoto, *Chem. Lett.*, **1998**, 1143 – 1144.
- c) K. Nagayama, I. Shimizu, A. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2001**, 74, 1803 – 1815.
- <sup>70</sup> C. Amatore, A. Jutand, *Acc. Chem. Res.*, **2000**, 33, 314 – 321.
- <sup>71</sup> L. J. Gooßen, D. Koley, H. Hermann, W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11102 – 11114.
- <sup>72</sup> K. Selvakumar, A. Zapf, A. Spannenberg, M. Beller, *Chem. Eur. J.*, **2002**, 8, 3901 – 3906.
- <sup>73</sup> A. C. Frisch, A. Zapf, O. Briel, B. Kayser, N. Shaik, M. Beller, *J. Mol. Catal.*, **2004**, 214, 231 – 239.
- <sup>74</sup> R. Jackstell, M. G. Andreu, A. C. Frisch, K. Selvakumar, A. Zapf, H. Klein, A. Spannenberg, D. Röttger, O. Briel, A. Karch, M. Beller, *Angew. Chem.*, **2002**, 114, 1028 – 1031.
- <sup>75</sup> W. A. Herrmann, V. P. W. Böhm, C. W. K. Gstöttmayr, M. Grosche, C. P. Reisinger, T. Weskamp, *J. Organomet. Chem.*, **2001**, 617 – 618, 616 – 628.
- <sup>76</sup> M. S. Viciu, R. F. Germaneau, S. P. Nolan, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 4053 – 4056.
- <sup>77</sup> O. Navarro, H. Kaur, P. Mahjoor, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 3173 – 3180.
- <sup>78</sup> C. J. O'Brien, E. Assen, B. Kantchev, C. Valente, N. Hadei, G. A. Chass, A. Lough, A. C. Hopkinson, M. G. Organ, *Chem. Eur. J.*, **2006**, 12, 4743 – 4748.
- <sup>79</sup> L. J. Gooßen, F. Rudolphi, C. Oppel, N. Rodriguez, *Angew. Chem.*, **2008**, 47, 3043 – 3045.
- <sup>80</sup> F. Rudolphi, *Dissertation*, **2010**, 127 – 138.
- <sup>81</sup> R. Shang, Y. Fu, J. B. Li, S. L. Zhang, Q. X. Guo, L. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 5738 – 5739.
- <sup>82</sup> F. Collet, B. Song, F. Rudolphi, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 6486 – 6501.
- <sup>83</sup> C. Friedel, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1885**, 108, 122 – 125.
- <sup>84</sup> S. Sugiyama, K. Sato, S. Yamasaki, K. Kawashiro, H. Hayashi, *Catal. Lett.*, **1992**, 14, 127 – 133.
- <sup>85</sup> R. Pestman, R. M. Koster, A. van Duijne, J. A. Z. Pieterse, V. Poncet, *J. Catal.*, **1997**, 168, 265 – 272.
- <sup>86</sup> W. A. Beavers, US 2007100166, **2007**.
- <sup>87</sup> a) D. M. Cowan, G. H. Jeffery, A. I. Vogel, *J. Chem. Soc.*, **1940**, 171 – 176.
- b) E. Müller-Erlwein, B. Rosenberger, *Chem.-Ing.-Tech.*, **1990**, 62, 512 – 513.
- c) G. P. Hussmann, US 4754074, **1988**.
- <sup>88</sup> a) E. Müller-Erlwein, *Chem.-Ing.-Tech.*, **1990**, 62, 416 – 417.
- b) V. Lorenzelli, G. Busca, N. Sheppard, *J. Catal.*, **1980**, 66, 28 – 35.

- c) J. C. Kuriacose, S. S. Jewur, *J. Catal.*, **1977**, 50, 330 – 341.
- d) J. Cressely, D. Farkhani, A. Deluzarche, A. Kiennemann, *Math. Chem. Phys.*, **1984**, 11, 413 – 431.
- <sup>89</sup> F. Wattimena, EP 85996, **1983**.
- <sup>90</sup> a) M. Renz, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 6, 979 – 988.
- b) M. Renz, A. Corma, *J. Org. Chem.*, **2004**, 9, 2036 – 2039.
- <sup>91</sup> a) C. Schommer, K. Ebel, T. Dockner, M. Irgang, W. Hoelderich, H. Rust, EP 352674, **1989**.
- b) H. Froehlich, M. Schneider, W. Himmele, M. Strohmeyer, G. Sandrock, K. Baer, DE 2658113, **1989**.
- <sup>92</sup> a) U. de Melle, GB 615543, **1949**.
- b) H. H. Thigpen, J. C. Treballas, US 3660491, **1972**.
- <sup>93</sup> C. Granito, H. P. Schultz, *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 879 – 881.
- <sup>94</sup> L. S. Darken, R. W. Gurry, *J. Am. Chem. Soc.*, **1946**, 68, 798 – 816.
- <sup>95</sup> G. Brauer, Handbuch der präparativen anorganischen Chemie, **1981**, Band III
- <sup>96</sup> P. Thüne, P. Moodley, F. Scheien, H. Fredriksson, R. Lancee, J. Kropf, J. Miller, J. W. Niemantsverdriet, *J. Phys. Chem. C*, **2012**, 116, 7367 – 7373.
- <sup>97</sup> a) L. J. Goossen, M. Arndt, M. Blanchot, F. Rudolphi, F. Menges, G. Niedner-Schatteburg, *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, 350, 2701 – 2707.
- b) L. J. Gooßen, M. Arndt, P. Mamone, M. F. Grünberg, patent application, **2011**.
- <sup>98</sup> A. R. Burkin, Chemical Hydrometallurgy: Theory and Principles, **2001**, *World Scientific*, 76 – 84.



# LEBENS LAUF

## PERSÖNLICHE DATEN

---

Name: Christoph Oppel  
Geburtsort: Koblenz  
Nationalität: Deutsch



## STUDIUM UND WERDEGANG

---

<b>AK Goossen</b>	10/2006 – 10/2012	Wiss. Mitarbeiter, Doktorarbeit
<b>Diplomarbeit</b>	05/2004 – 04/2005	Technische Universität Berlin Prof. Dr. S. Blechert, Organische Chemie, Studien zur Regioselektiven Ringöffnungsmetathese, Note: 1.7
<b>Chemiestudium</b>	06/2005 bis 09/2004	Abschluß als Dipl. Chem., Gesamtnote: 1.7 Hauptstudium, Technische Universität Berlin Vertiefungsfach Organische Chemie, Wahlfach Biochemie
	07/1998	Vordiplom Chemie
	10/1995 – 09/1998	Grundstudium; Technische Universität Berlin
<b>Abitur</b>	07/1993	Katholische Schule Sankt Marien, Berlin-Neukölln